Tome XLII 1949 Nos 7-8

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

COMMONWEALTH INST. ENTOMOLOGY
31 OCT 1949
SERIAL Em.59
SEPARATE

PUBLIÉ PAR LES SOINS DES SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

Les Bulletins de la Société de Pathologie exotique paraissent 6 fois par an, six semaines après chaque séance qui a lieu le 2e mercredi du mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT POUR 1949 : France, Colonies, 1.000 fr.; Etranger $ 4,75.

SOMMAIRE DES NUMÉROS 7-8

PRÉSENTATION D'OUVRAGE 333

INFORMATION 334

ERRATA 334

COMMUNICATIONS 335

Favarel (R.). — Agglutination de *Pasteurella pestis* par le sérum des pesteux (peste bubonique et peste pulmonaire) 335

Girard (G.). — La streptomycine dans la peste pulmonaire expér mentale du cobaye 339

Koch (H.) et Holstein (M.). — Sur un cas de fièvre africaine à tiques à Bobo-Dioulasso (Haute Volta) (*Discussion P. Giroud*). 343

Juguet (L). — Premiers traitements de lymphogranulomatose inguinale subaiguë par les immunsérums de l'Institut Pasteur non spécifiques de cette affection 345

Lamy (L.) et Bonnel (D.). — Emploi du sang dans les techniques de coloration des protozoaires de culture 350

Talice (R. V.). — Recherches sur la maladie de Chagas en Uruguay. 352

Mornet (P.) et Mahou (R.). — Essai de traitement de la trypanosomiase expérimentale bovine et équine à *T. vivax-cazalboui* par le bromure et le chlorure de dimidium (corps 1553) 355

Pick (F.). — Eclosion spontanée des œufs d'*Ascaris megalocephala* sur silico-gel 360

Pick (F.). — Technique de silico-gel sur lame 363

Marill (F.) et Friess (J.) — Essai de traitement de la bilharziose urinaire par le 3.735 R.P. 365

Harant (H.) et Brygoo (E.). — Note préliminaire sur quelques tabanides africains 370

Vilain (M.). — Liste des espèces anophéliennes rencontrées à Bobo-Dioulasso 371

Holstein (M.). — Etudes sur l'anophélisme en A. O. F. I. — Soudan français. 374

Brisou (J.). — Sur la toxicité des insecticides de contact (*Discussion : R. Deschiens* et *J. Courdurier*) . 379

MÉMOIRES 384

Neel (R.), Payet (M.) et Gonnet (C.). — La fièvre récurrente à tiques de Madagascar. Historique. Etat actuel de la question 384

Floch (H.) et Abonnenc (E). — Sur une nouvelle trypanosomiase humaine américaine 394

Ceccaldi (J.), Trinquier (E), Pellissier (A.) et Arnoult (H.). — Sur l'emploi du Para (2-4-Diamino-3-Triazinyl-6-) Arsino-oxyde par la voie intraveineuse dans le traitement de la trypanosomiase humaine (*Discussion J. Schneider*). 400

Canet (J.) et Jahan (P.). — Traitement de la filariose à *W. bancrofti* en Indochine par un nouveau filaricide : la 1-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine ou 3.799 R. P. (*Discussion R Montel et G. Stefanopoulo*) 408

Radaody-Ralarosy (P.). — Sur 110 tumeurs du sein examinées à l'Institut Pasteur de Tananarive. . 415

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR . . . 424

QUARANTE-DEUXIÈME ANNÉE 1949 Nos 7-8.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

M. R. DESCHIENS. — J'ai l'honneur de déposer, sur le Bureau de notre Société, le *Manuel de Pathologie exotique* de C. MATHIS et R. PONS.

Nos collègues ont voulu écrire un livre s'adressant tout spécialement au médecin praticien. De propos délibéré, ils l'ont donc dépouillé de toute érudition et ils se sont attachés à l'étude de la clinique, du diagnostic et du traitement.

La division qu'ils ont adoptée en classant les maladies selon la nature de l'agent étiologique : protozoaires, bactéries, ultra-virus, helminthes et en suivant l'ordre didactique permet au lecteur de s'orienter facilement et de trouver rapidement le renseignement désiré. Sous la rubrique : Maladies diverses, ils ont groupé celles dont l'étiologie est complexe ou encore mal élucidée. En ce qui concerne le béribéri et la sprue dont la bibliographie est considérable, ils ont condensé les dernières acquisitions en deux schémas très compréhensifs qui permettent aux débutants de se faire une idée des conceptions actuellement en faveur.

Le *Manuel* de MATHIS et PONS qui a le caractère d'un abrégé ne fait pas double emploi avec le *Précis de Médecine Coloniale* de nos Collègues CH. JOYEUX et A. SICÉ.

Les maladies des pays chauds constituent un si vaste domaine que l'on ne peut s'y engager sans guide. L'ouvrage de MATHIS et PONS a pour ambition de remplir ce rôle. Fruit d'une expérience de plus de 30 ans acquise dans les services hospitaliers et les labora-

toires des régions tropicales, il sera de la plus grande utilité pour les médecins de la métropole comme pour ceux de la France d'outre mer.

La typographie et la présentation de ce livre font honneur aux Presses Universitaires de France qui ont assumé la tâche de le publier à une époque où l'édition médicale rencontre tant de difficultés.

INFORMATION

L'Institut de Médecine tropicale et d'Hygiène d'Amsterdam annonce la création d'un nouveau périodique de médecine tropicale hollandais, périodique publié en langue anglaise : *Documenta Neerlandica et Indonesica de Morbis Tropicis*. Ce périodique est inscrit sur la liste des échanges du *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*.

ERRATA

L. Launoy : « Précisions sur la virulence actuelle de *T. gambiense* (souche Yaoundé) pour le rat », p. 240, vol. LXII, n° 5-6, 1949. A l'avant-dernière ligne de cette page, *lire* : « Rappelons que la pénicilline et les pénécillinates *alcalins* sont sans action ... » *au lieu de* : « Rappelons que la pénicilline et les pénécillinates sont sans action ... ».

H. Floch et E. Abonnenc : « Sur l'identification de *Trypanosoma conorrhini* (Donovan 1909) ; sa présence en Guyane française », p. 227, vol. XLII, n° 5-6, 1949. Au 3e paragraphe de cette page, *lire* : « On *ne* peut classer *Trypanosoma conorrhini* dans ce genre ... » *au lieu de* : « On peut classer ... ».

COMMUNICATIONS

AGGLUTINATION DE *PASTEURELLA PESTIS* PAR LE SÉRUM DES PESTEUX (PESTE BUBONIQUE ET PESTE PULMONAIRE)

Par R. FAVAREL (*)

Les renseignements fournis par l'agglutination du B. de YERSIN par le sérum des individus atteints de peste ne jouissent pas d'un grand crédit ; il faut bien dire que la confirmation d'un diagnostic de peste n'est généralement pas demandée à l'agglutination mais, après constatation du B. pesteux dans les produits pathologiques, à l'isolement et à l'identification du germe, la plupart du temps après inoculation au cobaye.

Il est cependant des cas où l'agglutination peut donner des renseignements précieux : ce sont d'une part les cas où l'inoculation au cobaye est défaillante (produits pathologiques destinés à l'inoculation arrivant au laboratoire dans des conditions défectueuses ou des délais trop longs) et d'autre part les cas où l'on désire faire un diagnostic rétrospectif chez un individu guéri.

Pour juger de la valeur de l'agglutination dans la peste, nous l'avons étudiée dans 20 cas : 16 cas de peste bubonique et 4 cas de peste pulmonaire ; la présente note se propose de consigner nos constatations.

Technique. — Emulsion minutieuse à l'anse de platine en eau salée à 8,5 o/oo d'une culture de *P. pestis* sur gélose inclinée incubée pendant 48 heures *à 37°*, émulsion donnant une opacité correspondant environ à 1 milliard de germes par centimètre cube. Dilution du sérum à éprouver aux taux de 1/5, 1/10, 1/20, etc..., dans un volume de o cm³ 5. Addition à chaque tube de o cm³ 5 d'émulsion microbienne, donnant des dilutions finales aux 1/10, 1/20, 1/40, etc..., un tube témoin reçoit o cm³ 5 de suspension microbienne et o cm³ d'eau salée. Incubation à 37° pendant 24 heures. Lecture à la sortie de l'étuve ou dans les heures qui suivent.

Résultats. — La quasi-totalité des cas de peste que nous avons

(*) Séance du 11 mai 1949.

étudiés étaient des cas traités dans les divers lazarets de l'Ile (*) le traitement étant mis en œuvre dès l'arrivée du malade. Il s'agit donc d'une maladie stoppée dans son évolution, et parfois dès les premiers symptômes, et il ne faut donc pas s'étonner de trouver des taux d'agglutination relativement faibles. Toutefois, toutes les agglutinations pratiquées à partir de cas de peste authentiques se sont montrées franchement positives avec des sérums prélevés à partir du 7e jour après le début de la maladie.

a) 3 cas de peste bubonique dans lesquels les sérums ont été prélevés respectivement les 3e, 4e et 5e jours de la maladie ont été négatifs. Les deux premiers sont devenus positifs le 7e jour, l'un au 1/20, l'autre au 1/40. Le 3e malade est décédé le 6e jour.

b) 13 cas de peste (9 cas de peste bubonique et 4 cas de peste pulmonaire) dans lesquels les sérums ont été prélevés de 1 semaine à 2 mois après le début de la maladie ont donné des agglutinations positives à des taux divers, variant de 1/20 à 1/160. L'un des cas (Ralaizafy, 42 ans, Ambositra) a été suivi par des examens successifs : il a agglutiné aux 1/40 le 12e jour, 1/40 le 17e jour, 1/160 les 22e, 28e, 33e, 40e et 47e jours ; un autre cas, suivi également pendant quelque temps, n'a pas dépassé le taux de 1/40 ; 5 autres cas de peste bubonique ont plafonné à 1/40 et 2 autres cas à 1/80.

Les 4 cas de peste pulmonaire pour lesquels nous avons pu rechercher l'agglutination sont les 2 cas d'Antsirabé guéris en 1947 par les sulfamides (docteur Chartres) et les 2 premiers cas de peste pulmonaire guéris par la Streptomycine (docteur Estrade). Il est inutile de préciser que ces malades, au moins pour les 3 premiers d'entre eux, ont été traités dès l'apparition des premiers symptômes. Le sang a été prélevé 1 mois après le début de la maladie pour les 2 cas d'Antsirabé, 7 jours après le début de la maladie pour le 1er cas guéri par la Streptomycine : les 3 sérums ont agglutiné le B. pesteux au 1/10 (lecture à l'œil nu) et au 1/20 (lecture à la loupe). Ces taux sont évidemment faibles mais il faut considérer que le traitement a été extrêmement précoce. Il l'a été beaucoup moins dans le 2e cas de peste pulmonaire guéri par la Streptomycine et ce fait se reflète dans la courbe d'agglutinations : 1/160 (légèrement) le 7e jour après le début de la maladie (**), 1/160 les 15e, 24e, 31e, 38e, 45e jours.

c) Mais si ces taux sont relativement peu élevés, il n'en va pas

(*) Nous remercions les docteurs Carrière, Delage, Estrade, Guilliet et les médecins Randrianarisata, Raomandahy, Rabesandratana, Ramarinjanahary, Rajao qui nous ont envoyé les sérums de leurs malades.

(**) La malade étant encore en traitement le jour du prélèvement de sang, le sérum présentait une certaine concentration en Streptomycine.

de même dans la peste bubonique spontanément guérie, dans laquelle l'organisme fait lui seul les frais de la lutte. Nous en avons suivi deux cas l'un concernant Razonomanitza Julienne, 12 ans, non vaccinée, ayant fait un bubon axillaire droit qui a suppuré, puis guéri sans traitement (le germe en cause a été isolé) : le pouvoir agglutinant du sérum a présenté son maximum le 20e jour après le début de la maladie : 1/640 et a décru lentement par la suite.

Le 2e cas de peste spontanément guéri que nous avons étudié quant à l agglutination nous a donné des résultats entièrement superposables, en particulier en ce qui concerne le taux maximum : 1/640 au 25e jour.

d) 2 cas de peste bubonique traités dans lesquels le sérum a été prélevé respectivement 9 mois et 10 mois après le début de la maladie ont fourni une agglutination négative. Ce test n'avait pas été recherché auparavant chez ces deux malades. Un sérum de pesteux pulmonaire qui agglutinait au 1/20 immédiatement après la maladie a été trouvé négatif le 9e mois. Par contre un sérum de pesteux bubonique spontanément guéri agglutine encore, quoique faiblement, au 9e mois. La persistance du pouvoir agglutinant est évidemment fonction de son intensité première.

Discussion

Une agglutination, pour être valable, devant être pratiquée au moyen d'un germe agglutinable donnant en eau salée une suspension homogène et relativement stable, toutes les souches de B. pesteux sont loin de convenir. Après de multiples essais, nous nous sommes arrêtés à la souche 79 de la collection de l'Institut Pasteur de Tananarive, isolée le 20 avril 1947 à partir d'un cas de peste bubonique guéri. Cette souche est encore virulente ; ses caractères culturaux ne se sont pas modifiés à ce jour.

Nous avons essayé pour l'émulsion microbienne de l'eau salée à des concentrations en NaCl variant de 2 o/oo à 8,5 o/oo : cette dernière concentration convient parfaitement. L'émulsion microbienne peut être conservée quelques semaines en glacière mais les émulsions récemment préparées sont plus sensibles. Les émulsions formolées, même faiblement, et les émulsions chauffées sont impropres à la réaction. Les agglutinations se font à des températures d'incubation variant de 50° C à 37° C : cette dernière température nous a paru la meilleure et la plus commode. Quant au temps optimum, c'est en 18 à 24 heures que les réactions atteignent leur taux maximum ; toutefois, à partir de 4 heures d'étuve, elles sont lisibles à la loupe

dans les premiers tubes, voire à l'œil nu pour les sérums agglutinant fortement. Pour prendre un exemple, le sérum de RAZONOMANITRA JULIENNE du 20e jour agglutine au 1/80 en 4 heures, au 1/160 en 8 heures et au 1/640 en 24 heures (lecture à la loupe) ; à l'œil nu l'agglutination est visible au 1/20 en 4 heures, au 1/40 en 8 heures et au 1/320 en 24 heures. A noter que pour certains sérums agglutinant faiblement, l'agglutination n'est visible qu'à la loupe.

On peut se demander quelle est la valeur de l'agglutination dans le cas d'un malade vacciné auparavant contre la peste. L'étude du pouvoir agglutinant des sérums d'individus sains vaccinés nous l'a montré peu fréquent, faible et éphémère ; il n'est pas fonction de la réaction générale qui suit la vaccination et pas davantage de la répétition des vaccinations : nous citerons le cas de notre collaborateur RAKOTO PIERRE, 20 fois vacciné en 15 ans et dont le sérum n'agglutine pas le B. de YERSIN (nous soulignerons au passage le fait que la présence du pouvoir agglutinant d'un sérum n'est pas liée à celle du pouvoir protecteur, celui-ci existant généralement sans celui-là *chez les individus* vaccinés). Mais on voit rarement un vacciné contracter la peste bubonique ; il n'en est pas de même en ce qui concerne la peste pulmonaire et dans tous ces cas on devra, pour interpréter une agglutination avec toute la rigueur désirable, tenir compte d'une vaccination *récente*.

Enfin nous n'avons jamais observé d'agglutination positive avec un sérum humain ou animal normal ; cette notion est d'ailleurs classique et confère à toute agglutination positive une valeur indiscutable.

CONCLUSION

L'étude, au moyen d'une souche virulente de *P. pestis*, du pouvoir agglutinant de sérums de pesteux soit en cours de traitement soit guéris nous a donné des résultats constants. Le pouvoir agglutinant apparaît vers le 7e jour de la maladie. Relativement faibles dans les cas traités dès le début de l'infection (1/20 à 1/160) les taux d'agglutination sont plus élevés dans les cas de peste spontanément guéris (1/640). L'agglutination peut être utile soit pour confirmer dans certains cas un diagnostic clinique, soit pour établir un diagnostic rétrospectif de la maladie.

Institut Pasteur de Tananarive.

LA STREPTOMYCINE DANS LA PESTE PULMONAIRE EXPÉRIMENTALE DU COBAYE

Par G. GIRARD (*)

La grande efficacité de la streptomycine dans le traitement de la peste n'est plus à démontrer, et depuis 3 ans la preuve en a été donnée d'abord au laboratoire, puis chez l'homme. Dans un récent article nous avons analysé et commenté les travaux qui s'y rapportent (1). Nous présumions, à la lecture des protocoles expérimentaux des auteurs étrangers, notamment de KARL F. MEYER et de ses collaborateurs de San-Francisco, que la pneumonie pesteuse primitive de l'homme, si rebelle aux traitements classiques, au moins à Madagascar, devait enfin trouver dans la streptomycine sa médication curative. Cette présomption devenait une certitude dès que la possibilité était donnée à nos collègues de Tananarive d'appliquer ce traitement dans les conditions requises pour en juger les effets avec la rigueur scientifique voulue. F. ESTRADE, pour la partie clinique et thérapeutique, R. FAVAREL pour la partie bactériologique, affirmaient en mai 1948, puis en mars 1949, la guérison rapide et sans séquelles de deux cas de peste pulmonaire primitive traités par la streptomycine, les seuls qu'ils aient eu l'occasion de suivre au lazaret de Tananarive depuis 15 mois. Leurs observations ont été présentées à la Société des Sciences Médicales de Madagascar, et nos collègues ont eu l'amabilité de nous les communiquer personnellement avant toute publication.

Sur le plan expérimental, nous étions mieux placé que quiconque pour comparer l'action de la streptomycine dans la broncho-pneumonie pesteuse aux autres modes de traitement. Il y a en effet 15 ans que nous avons procédé, avec J. BABLET, à l'étude de cette modalité de l'infection pesteuse chez le cobaye en suivant la seule technique que nous estimons apte à reproduire intégralement le processus de la peste pulmonaire primitive chez l'homme : l'inoculation du virus directement dans la trachée. Nous en avons donné les détails techniques ; les lésions histo-pathologiques de l'ensemble de l'appareil respiratoire ont été décrites chez des animaux sacrifiés dès la 8e heure et à des intervalles rapprochés jusqu'à la phase ultime de la maladie qui ne dépasse guère 3 jours (2). Nous étions donc renseigné sur l'état des lésions à un

(*) Séance du 8 juin 1949.

moment déterminé pour appliquer à nos animaux un traitement curatif. Jusqu'alors, les quelques succès obtenus avec le sérum antipesteux ou les sulfamides n'avaient été constatés que s'ils avaient été administrés de façon précoce, le jour même de l'inoculation virulente ; après 24 ou 48 heures l'échec était constant, l'évolution était seulement quelque peu prolongée (3).

Expérimentation :

1° *6 juillet 1948.* — 6 cobayes sont inoculés par voie trachéale avec 1/10 de centimètre cube d'une suspension saline contenant 1 milliard de germes au centimètre cube d'une souche de peste hautement virulente (n° 62, de Madagascar). 3 sont gardés comme témoins et meurent, l'un en 38 heures, les deux autres en 84 heures avec les lésions habituelles.

Les trois restants ont reçu, 30 heures après l'épreuve, le 7 juillet, 1 injection de 50 mg. de streptomycine. Les 8 et 9 juillet, 2 injections de 25 mg. ; le 10, 1 injection de 50 mg. Au total, 200 mg. d'antibiotique en 4 jours. Tous résistent. Un est sacrifié le 15 juillet, soit 9 jours après l'inoculation et 5 jours après la dernière injection d'antibiotique.

Un ganglion sous-maxillaire est enlevé ; son contenu broyé est ensemencé et inoculé dans le péritoine de deux souris ; ici et là on ne peut mettre de bacille pesteux en évidence. Les mêmes opérations sont faites avec le produit de râclage de la trachée ; résultats négatifs (*). Notre collègue J. Bablet, que nous remercions vivement, a procédé à l'examen anatomopathologique de la trachée et du poumon. Il note : « Infiltration diffuse et œdème de la trame. Amas lymphoïdes péritrachéaux et petites hémorragies ; intégrité de la muqueuse. Pas de bacilles visibles. » Ces constatations attestent le début du processus tel qu'il avait été défini en 1934, et qui fut stoppé par la streptomycine.

Les deux cobayes restants sont sacrifiés le 4 août. Ils sont en excellent état. Absence de toute lésion viscérale et de b. pesteux.

2° *28 mars 1949.* — 16 cobayes répartis par lots de quatre sont inoculés comme précédemment. La souche est hypervirulente (origine *X. cheopis* entretenue par passages de puce à cobaye et *vice versa* par G. Blanc à l Institut Pasteur de Casablanca) ; nous la devons à l'obligeance de notre savant collègue (4).

Le premier lot sert de témoin.

Le second, traité 30 heures après l'épreuve, reçoit (par animal) 50 mg. de streptomycine par jour en 2 injections, 5 jours consécutifs. Au total, 250 mg. par cobaye.

Le troisième reçoit, au même rythme, une dose moitié moindre, soit 25 mg. par jour ; au total 125 mg.

Le quatrième n'est traité qu'au bout de *48 heures.* Mêmes doses que le lot 2, mais pendant 4 jours au lieu de 5. Au total, 200 mg.

(*) Pour éviter des redites, indiquons une fois pour toutes que la recherche de *Pasteurella pestis* chez tous les cobayes sacrifiés a été conduite de façon identique, sur les ganglions et la trachée.

Résultats. — Deux des témoins succombent après 60 heures, les deux autres après 84 heures. Lésions habituelles d'autant plus accusées sur les poumons que l'évolution a été moins rapide.

Tous les cobayes des lots 2, 3 et 4 survivent.

Un animal du lot n° 2 est sacrifié le 4 avril, 48 heures après la dernière injection de streptomycine. Pas de lésion apparente. Absence de b. pesteux.

Un cobaye des lots 3 et 4 est sacrifié le 7 avril. Mêmes constatations.

Un cobaye du lot 4 est trouvé mort le 8 avril. Les examens révèlent la symptomatologie connue de la pneumopathie du cobaye, due à un virus. Absence de b. pesteux dans le sang comme dans les organes. Le 25 avril, on sacrifie un cobaye du lot 3. Rien d'anormal.

Ces sacrifices ont été à dessein espacés dans le temps afin de surprendre des rechutes éventuelles comme nous en avions observé sur des cobayes infectés par voie cutanée, et traités par les sulfamides pendant *moins de 15 jours* (3).

Il restait à déterminer le degré de résistance acquise par les cobayes guéris à une nouvelle épreuve de virulence. Avec les sulfamides, cette résistance était manifeste chez les animaux qui avaient été éprouvés sous la peau, puis traités par le dagenan. Cependant les réactions provoquées par une seconde inoculation étaient localement importantes, et bien plus accusées que celles rencontrées chez les cobayes vaccinés avec le virus-vaccin E. V. Nous en concluions que les sulfamides avaient dû modifier les propriétés antigènes du coccobacille spécifique, car nous savions que lorsqu'un cobaye échappe à la mort après avoir présenté un bubon qui s'abcède (observation courante avec des souches de virulence un peu affaiblie) il résiste ensuite aux plus sévères inoculations sans réactions locales appréciables. Mais nous n'avions pas eu la possibilité de réinoculer dans la trachée des cobayes guéris de peste pulmonaire, cette guérison ayant été exceptionnelle. 7 cobayes restant de notre expérience du 28 mars sont éprouvés de la façon suivante :

Le 12 mai 1949. — 1 sur peau rasée excoriée, 1 sous la peau de la cuisse, 1 dans le péritoine, toujours avec la souche Maroc. Ils meurent respectivement en 6, 5 et 4 jours de peste aiguë. Les 3 témoins éprouvés dans les mêmes conditions meurent en 4, 4, 2 jours de peste suraiguë. 24 ou 48 heures de survie chez les premiers ne témoignent que d'un degré infime de résistance.

Le 27 mai 1949. — On réinocule les 4 derniers cobayes par voie trachéale. 3 meurent en 65, 75, 96 heures, les 2 témoins en 60 et 75 heures. Un survit encore présentement, 6 juin ; il est en tous points normal.

Il appartient au lot 4, qui ne fut traité qu'après 48 heures et pendant 4 jours au lieu de 5 comme les cobayes des lots 2 et 3. Peut-être ne s'agit-il que d'une immunité locale ? Une épreuve par la voie sous-cutanée permettra ultérieurement de le préciser. Chez cet animal il est vraisemblable de supposer que le processus morbide était un peu plus avancé que chez ses congénères lors de la première injection d'antibiotique et avait contribué à amorcer le processus immunitaire à peine ébauché chez les autres.

En résumé, la streptomycine, à la dose totale de 125 mg. en 5 jours ou de 200 mg. en 4 jours, administrée 30 ou 48 heures après l'inoculation intratrachéale d'une souche de peste hypervirulente qui tue régulièrement les cobayes témoins en 3 jours guérit tous les animaux traités (12 sur 12). L'action bactériostatique est doublée d'une action bactériolytique, *in vivo*, comme *in vitro*. C'est à ce double effet qui est extrêmement rapide qu'il faut attribuer l'absence d'immunité chez les animaux guéris ; cette résistance à une nouvelle infection témoignerait de la persistance du germe spécifique dans l'organisme, ce qui est la règle chez les cobayes traités par les sulfamides, lorsqu'ils guérissent.

La streptomycine agit de façon analogue chez l'homme, que ce soit dans la peste bubonique ou dans la peste pulmonaire. Elle mérite bien d'être appelée comme nous l'avons écrit : médication héroïque de l'infection pesteuse.

Institut Pasteur, Service de la Peste.

Bibliographie

(1) Girard (G.). — La streptomycine, médication héroïque de la peste. *Rev. Col. Méd. Chir. Paris*, janv. 1949, **21**, p. 2-4 et *Rev Méd. Franç.*, juil. 1948, **29**, pp. 102-104.

(2) Bablet (J.), Girard (G.). — Lésions histologiques dans la peste pulmonaire primitive expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 471 et *Ann. Inst. Pasteur*, 1934, **52**, pp. 155-165.

(3) Girard (G.). — Le traitement de l'infection pesteuse par les corps sulfamidés. Peste expérimentale et peste humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, fév. 1941, **34**, pp. 37-47.

(4) Blanc (G.). — Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur du Maroc, 1944, p. 10.

SUR UN CAS DE FIÈVRE AFRICAINE A TIQUES A BOBO-DIOULASSO (HAUTE-VOLTA)

Par H. KOCH et M. HOLSTEIN (*)

M. B..., européen, âgé de 32 ans, demeurant à Bobo-Dioulasso (antécédents : une atteinte de typhus murin (?), à Dakar, un an auparavant) effectue le 29 août 1948 une promenade en brousse à quelques kilomètres de Bobo. Le 2 septembre, il remarque, sur la face externe du testicule droit, un petit bouton à croûte foncée qu'il fait saigner. Il se sent déprimé, courbatu, fébrile et accuse des douleurs mal définies et de l'inappétence. Le 6 septembre, sa température s'élève, au matin, à 40° et est accompagnée de courbatures douloureuses et d'une asthénie intense. Il n'y a pas de céphalées. Le bouton sur le testicule est devenu une escarre de 6 à 8 mm. de diamètre, plus irritante (en raison de sa localisation) que douloureuse, qui se présente comme une lésion nécrotique à bords légèrement indurés, suintante, dont le fond, cartonné, montre un tissu lie de vin, bourgeonnant. Le mercurochrome, le méta-vaccin, les sulfamides en poudre utilisés par le malade n'amènent point de cicatrisation. Il y a une légère adénite inguinale.

La température va se maintenir en plateau, sans défervescence matinale même légère, aux environs de 39°5 pendant 10 jours. Une injection de quinine n'a amené qu'un abaissement d'un demi-degré, soit de 40° à 39°5.

Au 8e jour de la période fébrile, un exanthème apparaît, localisé tout d'abord à la partie supérieure du dos, puis généralisé. Il se présente au début sous forme de petites taches rosées, disparaissant à la pression, puis se développe en un exanthème maculo-papuleux dont les éléments, en larges plaques, sont bien séparés.

Au moment du développement de l'exanthème un traitement à la pénicilline est institué : 400.000 unités sont administrées, par voie intra-musculaire, qui se montrent — nous insistons sur ce point — totalement inopérantes : la température reste inchangée. Le malade reçoit alors, le 10e jour de la période fébrile, 25 g. de thiazomide répartis sur 4 jours. Dès l'absorption des premiers comprimés, la température descend à 38°5. Elle s'y maintient 3 jours, puis l'apyrexie s'établit en lysis pour être totale 3 jours après, en même temps que s'efface l'exanthème et que l'escarre cicatrise.

Le 13 septembre, 2 cm³ du sang du malade sont inoculés à un

(*) Séance du 9 février 1949.

cobaye par voie intra-péritonéale. En dehors d'une légère réaction, due à l'inoculation, il ne présente ni perte de poids sensible ni réaction fébrile sinon une très légère élévation thermique au 6e jour après l'inoculation. Un frottis effectué le 21 septembre ne donne pas de preuves bactériologiques suffisantes de la présence de rickettsies. Un frottis de l'escarre d'inoculation, pratiqué le 16, montre des formes granulaires, soit isolées, soit groupées en amas de 3 ou 4 éléments, mais qu'on ne peut assimiler avec certitude à des rickettsies.

Ne possédant pas les *Proteus* nécessaires, nous n'avons pu pratiquer la réaction de Weil-Felix. L'agent vecteur n'a pu être non plus déterminé, mais M. B... nous a signalé avoir eu, à plusieurs reprises, l'occasion de constater l'agressivité de tiques en brousse. Celles-ci sont donc à rechercher.

Malgré ses lacunes (le manque de précision sur l'atteinte antérieure de typhus, la non-détermination de tiques et l'absence de preuves bactériologiques de la rickettsiose), il nous a semblé intéressant de rapporter cette observation par morsures de tiques, peu de communications ayant été faites, nous semble-t-il en A. O. F., sur cette affection. Elle montre en outre l'inefficacité de la pénicilline dans ce cas particulier et, chez le cobaye, l'inapparence de la maladie.

Travail du Centre d'Etudes
des Trypanosomiases africaines S. G. H. M. P.
Bobo-Dioulasso (Haute-Volta).

Discussion.

P. Giroud. — Nous avons, grâce à l'obligeance du docteur Lapeyssonnie reçu le sérum de M. B..., prélevé 9 mois après sa maladie. Ce sérum n'agglutinait pas les rickettsies épidémiques, murines, boutonneuses ni celles de la fièvre du Queensland.

Ce fait n'est pas extraordinaire, nous savons que les agglutinines sont les anticorps mêmes de l'infection et de ce fait disparaissent assez rapidement.

Les antécédents de ce malade ne sont pas simples. Il aurait présenté, en effet à Dakar, un an avant l'affection rapportée, un typhus murin; aussi n'avons-nous pas recherché les anticorps neutralisants qui devaient déjà être positifs du fait de cette première maladie.

La réaction d'hypersensibilité n'a pas été recherchée non plus puisque encore plus durable. Sa positivité aurait pu être due soit à la première, soit à la deuxième infection.

Dans cette région, du reste, Le Gac en 1941-1942 avait pu suivre

un sujet, l'Asp. Ou... qui avait présenté une maladie analogue, mais chez lequel aucune escarre n'est notée, il avait pu s'infecter soit à Bobo-Dioulasso, soit à Ouagadougou. Ce sujet était même venu nous voir à Paris. L'affection qu'il avait présentée avait été fort grave et avait nécessité une longue convalescence. Il avait une réaction d'hypersensibilité positive.

D'après lui c'est dans des cases abandonnées depuis longtemps de la région de Koulouba qu'il se serait contaminé. Dans son bataillon 15 sujets auraient présenté les mêmes symptômes.

PREMIERS TRAITEMENTS DE LYMPHOGRANULOMATOSE INGUINALE SUBAIGUË PAR LES IMMUNSÉRUMS DE L'INSTITUT PASTEUR NON SPÉCIFIQUES DE CETTE AFFECTION

Par L. JUGUET (*)

C'est fortuitement que nous avons eu l'occasion de constater le pouvoir thérapeutique des immunsérums non spécifiques dans la lymphogranulomatose inguinale subaiguë. L'intérêt de cette constatation, tant du point de vue des immunsérums que de la 4e maladie vénérienne, nous engage à publier nos observations, dont voici le détail :

Observation 1. — R..., syphilis ancienne bien traitée : Meinicke négatif. Paludisme chronique.

Au premier examen, le malade, alité depuis quelques jours, présente à l'aine gauche une large plaie ulcéreuse de 10 × 8 cm., profonde de 3 cm. à bords à pic, irréguliers, cernés de lymphangite, très douloureuse et d'où s'écoule un pus séro-hématique ne renfermant pas de germes. La lésion a commencé 5 semaines plus tôt par une petite tumeur non douloureuse, négligée d'abord par le malade, qui ne se souvient d'aucune plaie ou écorchure à la jambe ou sur les organes génitaux, mais aurait eu un coït suspect quelques jours auparavant. Diagnostic probable de lymphogranulomatose inguinale subaiguë aggravée par un mauvais état général, mais sans infection surajoutée. Fièvre oscillant entre 38° et 39°.

Pendant 30 jours le traitement consiste en : 5 ampoules de Dmelcos, mal supportées, prises régulières de lugol, 3 g. 5 d'anthiomaline, et pansements biquotidiens à l'eau bouillie très chaude. L'aspect torpide persistant de la plaie nous engage, avant d'entreprendre, pensions-nous, une nouvelle série d'anthiomaline, à effectuer des pansements au sérum de cheval, qui sont pratiqués sous la forme de sérum antipneumococcique, considéré comme périmé l'année précédente.

(*) Séance du 8 juin 1949.

Après nettoyage, deux fois par jour, la plaie est alors arrosée de ce sérum et recouverte d'une compresse imbibée du même sérum.

En une semaine la température revient progressivement à la normale, la lymphangite disparaît et la douleur s'atténue considérablement. Des bourgeons roses, sous une pellicule translucide, tapissent le fond de la plaie. Après quelques jours on arrête les pansements au sérum et on continue le lugol et les pansements humides. La pellicule s'efface et les bourgeons se désagrègent. Après 4 jours sans sérum la fièvre et l'inflammation locale reprennent. On arrête alors l'iode et on reprend les pansements biquotidiens au sérum. L'amélioration reprend alors régulièrement et amène sans autre incident la guérison. La cicatrice, d'abord adhérente, se libère et s'assouplit lentement.

L'observation de ce malade a duré approximativement 10 mois. Aucune récidive ni autre accident.

Observation 2. — L..., petite plaie sur la verge.

Au premier examen, microchancre du sillon balano-préputial et tumeur de la grosseur d'un œuf de poule à l'aine droite, dure, indolore, marronnée, s'ébranlant en masse, non adhérente à la peau. Cette adénopathie évolue depuis une dizaine de jours et le malade a eu un coït suspect environ 15 jours auparavant. Diagnostic de maladie de Nicolas-Favre récemment contractée. Le malade accepte de recevoir une injection fractionnée de 12 cm³, de sérum anti-pneumococcique, périmé depuis l'année précédente. Forte réaction sérique 5 jours plus tard. Sans autre traitement, l'adénite rétrocède : au bout de 15 jours il n'y a plus qu'un ganglion dur, gros comme une noisette, qui disparaît lui-même en 2 mois, en même temps que le mince cordon lymphatique qui réunissait le microchancre à l'adénite.

Malade suivi pendant 7 mois environ et revu 2 ans plus tard : aucune récidive ni autre accident.

Observation 3. — R..., volumineuse adénite inguinale droite à évolution torpide, datant depuis près de 2 mois, indolore, marronnée, s'ébranlant en masse, adhérente au point le plus saillant à la peau, qui est amincie et rouge foncé. Absence de toute trace de la porte d'entrée de l'infection. Diagnostic de maladie de Nicolas-Favre, avec menace imminente de complication de plaie. Intradermo-réaction au Lygranum (antigène culturel) et Dmelcos de contrôle. Quelques jours plus tard : B.-W. positif, Lygranum positif, Ito-Reinsterna négatif. Bubon de 15 × 12 cm. 5. Petite collection fluctuante au point le plus saillant, qui fournit par ponction 2 cm³ de pus blanc. Le lendemain, injection de 20 cm³ de sérum antitétanique purifié, en doses fractionnées.

Au cours des 10 jours suivants, amélioration progressive, la peau se libère, la petite collection disparaît, le bubon reste uniformément dur et sa taille diminue pour atteindre 7 × 5 cm. Puis on constate que la collection s'est reformée : 3 jours plus tard, à la suite d'un effort, elle s'évacue par une ouverture de quelques millimètres. Au bout de 6 jours, le bubon n'a plus que 4 × 3 cm. 5 et un B.-W. donne un résultat négatif, 4 jours plus tard, par pression on obtient une sérosité, et le surlendemain, l'état étant stationnaire, on pratique une nouvelle injection fractionnée de 5 cm³ de sérum antitétanique purifié. Au bout d'une semaine, légère amélioration, mais le pertuis persiste et un peu de liquide séreux s'en écoule. Injection fractionnée de 20 cm³ de sérum

antibrucellique non purifié. En 4 jours le pertuis se ferme, la peau devient libre, la masse ganglionnaire se rétracte. Une semaine plus tard il ne reste plus que 3 ganglions durs, qui à eux trois représentent le volume d'une noisette. Le malade est évacué le lendemain, soit après environ 1 mois 1/2 d'hospitalisation sans avoir fait aucune réaction sérique.

Observation 4. — D... S..., adénite inguinale d'évolution torpide, datant depuis 2 mois. Aucune trace ni connaissance de porte d'entrée. A la palpation masse ganglionnaire marronnée, de 11 × 7 cm. 5, s'ébranlant en masse, à cheval sur l'arcade crurale, peu sensible à la pression, non adhérente à la peau et légèrement adhérente au plan profond. Intradermo-réaction de Frei, positive le lendemain et papule persistant encore une semaine plus tard. Ito-Reinsterna et B.-W. négatifs.

Deux jours après le premier examen, injection fractionnée de 20 cm³ de sérum antipesteux non purifié, périmé depuis 3 ans. Amélioration perceptible en 48 heures et régression de la masse ganglionnaire, qui s'affaisse et ne mesure plus sur le plat que 3,5 × 4 cm. 4 jours après l'injection. Au cours de la semaine suivante, la péri-adénite se résorbe, laissant plusieurs ganglions distincts dont le volume diminue peu à peu. Dix jours plus tard, l'état restant stationnaire, on injecte 10 cm³ de sérum antidiphtérique non purifié et non périmé. Au bout de 10 autres jours, le résultat étant jugé minime, nouvelle injection fractionnée de 20 cm³ de sérum antibrucellique non purifié. On obtient alors en 6 jours une amélioration nette : le ganglion le plus externe a la taille d'une petite noisette, les autres celle de petits pois. Le lendemain, soit après 39 jours d'hospitalisation, le malade est évacué, sans avoir présenté de réaction sérique d'anaphylaxie.

Observation 5. — T... B... D..., entré à l'hôpital pour « bubon chancrelleux », il a reçu du vaccin antigonococcique et des sulfamides.

Au premier examen, volumineuse tumeur à l'aine gauche, étendue selon l'axe de l'arcade crurale, dure, marronnée, s'ébranlant en masse, indolore, légèrement adhérente au plan profond et adhérente à la peau au point le plus saillant, où par une ouverture s'évacue à la pression une sérosité à fins grumeaux d'un blanc jaunâtre. Derrière l'arcade, deux ganglions iliaques distincts, du volume d'une noix. L'affection daterait de 1 mois 1/2 environ, à la suite d'un coït suspect quelques jours auparavant.

Huit jours après l'hospitalisation, intradermo-réaction au Lygranum, positive. Ito-Reinsterna et B.-W. négatifs. Cinq jours plus tard le bubon accuse sur le plat 10 × 5 cm. Injection de 9 cm³ de sérum antipesteux non purifié, périmé depuis 10 ans. En 4 jours le bubon s'affaisse et diminue (5 × 4 cm.), il élimine une sérosité claire. Le lendemain, deux petits ganglions se séparent de la masse : pas de sérosité à la pression. Cinq jours plus tard, la masse, adhérente au plan profond, s'est complètement aplatie ; les deux ganglions externes ont disparu, les ganglions rétrocruraux sont comme de grosses noisettes ; le méat de la fistule, punctiforme, est humide mais ne donne pas de sérosité. Au bout de 4 autres jours (dimensions : 5 × 3 cm.), cependant, par pression profonde on obtient un peu de sérosité à fins grumeaux. Le lendemain, état stationnaire : le malade reçoit 19 cm³ de sérum antigangréneux périmé depuis l'année précédente. En 4 jours la masse ganglionnaire se résorbe nettement : le méat est attiré en profondeur, les ganglions rétrocruraux

sont comme une simple noisette. Trois jours plus tard, résorption complète, il ne subsiste qu'une étroite bande fibreuse adhérente au plan profond ; par pression on obtient une goutte de pus blanc et épais. Au bout de 3 semaines, les tissus sont souples, la bande dure persistante tend à se résorber, la fistule donne une goutte de pus contenant des cocci et bâtonnets Gram-positifs.

Observation 6. — A... T..., hospitalisé pour « adénite inguinale suppurée », datant de 1 mois 1/2 environ.

Au premier examen, le malade présente : 1° à droite, volumineuse poradénite à cheval sur l'arcade crurale : peau épaisse, cartonnée, à la palpation la tumeur (10 × 7 cm.) est dure et s'ébranle en masse, elle élimine un pus épais et abondant par 4 orifices ; 2° à gauche, bubon inguinal de 7 × 5 cm. s'ébranlant en masse ; collection fluctuante perceptible sous la peau. Intradermo-réactions de Frei et de Ito-Reinsterna ; toutes deux positives. Quatre jours plus tard, à droite, état stationnaire ; à gauche, l'adénite s'est ouverte spontanément. Le malade reçoit alors 10 cm³ de sérum antitétanique titrant 20.000 U., périmé depuis 2 ans. En 6 jours, à droite, le cartonnage, l'infiltration et la rougeur de la peau disparaissent et la masse ganglionnaire s'affaisse ; à gauche, l'adénite (5 × 4 cm.), fermée est en voie d'effacement, 5 jours plus tard, à droite, l'un des orifices cutanés s'est fermé, la périadénite s'efface, le volume des ganglions diminue, et des étranglements se forment dans la masse (aspect en sablier) ; à gauche, la lésion mesure 4 × 3 cm. Au bout de 5 autres jours, à droite, les ganglions situés en dessus et en dessous de l'arcade forment deux groupes nettement séparés ; à gauche, masse indurée à peine perceptible, mais persistance d'une petite collection fluctuante. La résorption des adénites se poursuit. Le malade reçoit 10 cm³ de sérum antitétanique périmé depuis 3 ans. En 9 jours, à droite, les trois masses ganglionnaires deviennent à peine perceptibles ; les orifices de suppuration, persistants, donnent un pus constitué de polynucléaires et contenant des cocci Gram-positifs : à gauche mince bandelette adhérente au plan profond, confondue avec l'arcade crurale : persistance de la collection fluctuante, dont une ponction 2 cm³ de pus blanc stérile.

Observation 7. — M... B... M.., hospitalisé pour « adénite bilatérale inguinale ». Sillon balano-préputial mal entretenu, avec taches rouges sans ulcération. A gauche volumineuse adénite inguinale en masse de 7 × 4 cm. 5, sans adhérence cutanée, sensible à la palpation. A droite, adénite inguinale, rouge, fluctuante, très sensible de 10 × 7 cm. On pratique une intradermo-réaction au Lygranum ; papule fugace pendant quelques jours : contrôle négatif.

Quatre jours après le premier examen, le malade reçoit 20 cm³ de sérum de cheval chauffé 3 fois pendant 1 heure à 58°. A ce moment, rougeur et petite collection fluctuante du côté gauche, et à droite forte inflammation, 5 jours plus tard, inflammation et fluctuation à gauche (11 × 6 cm. 5) et à droite (12,5 × 7 cm.). Intradermo-réactions de Frei et d'Ito-Reinsterna, négatives. Injection de 20 cm³ de sérum antitétanique purifié. Au cours des 18 jours suivants, amélioration nette et progressive ; l'adénite disparaît à gauche ; à droite, masse dure de 4 × 3 cm. Cet état reste stationnaire pendant 4 jours, mais le 5e jour on observe un brusque réveil des lésions : à gauche, 3,5 × 3 cm. ; à droite,

4,5 × 3 cm 5. On injecte alors 20 cm³ de sérum de cheval chauffé 45 minutes à 58°. Les lésions s'aggravant, 3 jours plus tard on administre au malade 20 cm³ de sérum antibrucellique. Au bout de 9 jours, amélioration légère, affaissement des adénites; nouvelle injection de 15 cm³ de sérum antitétanique purifié. Au cours des 6 jours suivants, l'inflammation rétrocède, les collections fluctuantes se durcissent, les adénites régressent notablement, mais l'observation du malade n'a pu être poursuivie.

Observation 8. — O... D..., hospitalisé depuis 2 mois pour « adénite inguinale gauche profonde et douloureure (Nicolas-Favre apyrétique?) », il a subi déjà divers traitements.

Au premier examen, on observe 3 tumeurs distinctes, saillantes, dans la région inguino-iliaque droite, dispersées en chapelet vertical. La tumeur *A*, à quelques centimètres au-dessus de l'arcade, est dure, grosse comme une noisette et sans adhérence cutanée ou profonde. *B*, contiguë à l'arcade et au-dessus d'elle, est légèrement plus grosse, rénitente, adhérente à la peau. *C* (5 × 4 cm.) située dans le creux inguinal, marronnée et dure, s'ébranle en masse et présente un petit orifice d'où sourd une sérosité jaune clair I. D.-R. au Lygranum positive. L'intradermo-réaction d'Ito-Reinsterna est négative. Quatre jours plus tard, une biopsie de la tumeur *A* révèle la transformation de la structure ganglionnaire en un tissu granulomateux, mais la rareté des plasmocytes et des cellules épithélioïdes ne permet pas un diagnostic sûr de Nicolas-Favre. Une formule leucocytaire révele par ailleurs un assez grand nombre d'éosinophiles. Le lendemain, le malade reçoit 9 cm³ de sérum antipesteux périmé depuis 10 ans. Au bout de 4 jours la largeur de *A* a augmenté (4 cm. 5); une cupule à bords minces, durs, contenant du liquide, s'est formée; le ganglion *B* est congestionné; la masse *C* (probablement lymphogranulomateuse) s'est résorbée, son orifice s'est fermé, mais une petite collection liquide sous la peau. Au cours de la semaine suivante, pour *A* la cupule se comble, la collection semble se résorber; pour *B*, état stationnaire, avec un léger ramollissement central; pour *C*, la masse lymphogranulomateuse diminue (2 × 1 cm.), la fistule se ferme, la collection de liquide se résorbe et le ganglion devient sec. Mais 3 jours plus tard, une collection de liquide réapparaît dans la lésion *A*, qui a diminué, et le ganglion *B*, sensible à la palpation, présente une collection liquide. Le surlendemain, des ponctions de *A* et *B* fournissent respectivement une sérosité hématique et un pus blanc homogène stérile, à prédominance de polynucléaires mais contenant un assez grand nombre de lymphocytes; le ganglion *C*, sec, en voie de résorption, est à peine perceptible.

Cinq semaines après le premier examen, le ganglion inférieur a complètement disparu, la peau est souple, les deux ganglions sont dans un état stationnaire. Ce malade est alors confié à un médecin, qui entreprend une cure de novar et de bismuth.

Conclusions

Il résulte des huit observations dont nous venons de donner la description que l'injection de sérum de cheval antitétanique, antibrucellique, antipesteux, antipneumococcique, antigangréneux ou

antidiphtérique, à doses fractionnées et à une ou plusieurs reprises, détermine une guérison plus ou moins rapide de l'adénopathie lymphogranulomateuse. Les injections pratiquées l'ont été par voie sous-cutanée et nous n'avons eu de réaction sérique que dans l'observation 2. Il y a intérêt à traiter les malades précocement, et, dans le cas contraire, à ne pas espacer de plus de 8 jours la deuxième injection de sérum. La guérison obtenue dans certains de nos cas a été tout à fait frappante, et cela en l'absence de tout caractère spécifique des sérums utilisés. Il ne saurait être question d'une activité sélective sur le virus lymphogranulomateux. En effet, dans des expériences effectuées à l'Institut Alfred Fournier par M. Vaisman, les sérums antitétanique, antipneumococcique et normal de cheval se sont révélés dépourvus de toute action virulicide à l'égard du virus lymphogranulomateux (injection intracérébrale de mélanges de ce virus et de sérum, ou traitement sérique par voie sous-cutanée de souris par voie intracérébrale).

Il serait désirable qu'une vérification de nos constatations soit entreprise, dans des conditions meilleures que celles où nous avons nous-même eu la possibilité d'opérer.

Kinkala (Région du Pool)
Moyen Congo (A. E. F.).

EMPLOI DU SANG DANS LES TECHNIQUES DE COLORATION DES PROTOZOAIRES DE CULTURE

Par L. LAMY et D. BONNEL (*)

Lorsqu'on essaie de réaliser des colorations de Flagellés ou d'Amibes à partir d'un matériel infecté : contenu intestinal, selles, lésions pathologiques, les frottis secs au May-Grünwald-Giemsa (Flagellés) et les frottis humides à l'hématoxyline ferrique de Heidenhain (Amibes) donnent presque toujours de très belles préparations.

Lorsqu'on essaie de réaliser les mêmes préparations, en partant de cultures parfois extrêmement riches, on se heurte à diverses difficultés et les résultats sont presque toujours décevants :

Difficulté de faire adhérer les Protozoaires à la lame, particulièrement pour les frottis à fixer humides (coloration à l'hématoxyline

(*) Séance du 11 mai 1949.

ferrique), où le seul fait de plonger la lame dans le fixateur a pour effet de décoller le frottis et d'entraîner les parasites.

Certains auteurs ont préconisé l'emploi de l'albumine de Mayer ou du sérum ; ces procédés, s'ils ont la faculté de faire adhérer le frottis, ont cependant pour inconvénient de former une pellicule qui se détache en lambeaux au fur et à mesure des manipulations, ou bien ce sont les Amibes qui se détachent seules, laissant leur place marquée par un trou. D'autre part, il est nécessaire, afin de ne pas entraîner tous les parasites dans la queue du frottis, de ne pas faire un étalement sur toute la lame, mais de procéder comme pour une goutte épaisse un peu plus étalée, ce qui a pour effet de rendre l'observation beaucoup plus difficile à cause de l'épaisseur.

Dans le cas des Flagellés, colorés sur frottis secs au May-Grünwald-Giemsa, il est plus facile d'obtenir des préparations plus riches et encore, mais il est presque impossible de conserver les flagelles, qui tombent ou sont très mal colorés, même en faisant varier le temps de coloration. Il en est de même avec le bleu Borrel.

Or, lorsqu'on fait des colorations de Trypanosomes dans le sang, les frottis n'offrent pas les difficultés signalées et les préparations sont belles.

Nous avons alors pensé qu'il serait intéressant de voir si l'addition de sang à une goutte de culture n'aurait pas pour effet de supprimer les inconvénients signalés ci-dessus et par suite de donner de bonnes colorations, sur des préparations riches.

En fait ce procédé nous a donné d'excellents résultats, tant pour les frottis secs que pour les frottis humides. Nous avons voulu voir si les globules pouvaient être éliminés au préalable et si le plasma seul permettait d'arriver au même résultat ; disons sans insister davantage que le sang doit être employé tel quel et frais, ce qui est compréhensible : c'est à cause de sa nature particulière due à la présence du fibrinogène et de sa viscosité que le sang frais et total permet un étalement facile, en même temps qu'il retient les parasites.

La présence du sang pourrait paraître gênante dans des préparations qui ne devraient pas en comporter, mais en fait ce n'est pas le cas, étant donné que le milieu de culture employé pourrait en comporter et d'autre part les globules peuvent servir à donner l'échelle.

Pratiquement voici comment nous opérons : nous déposons une fine goutte de culture à l'extrémité d'une lame ou mieux de trois lames ; pour les Flagellés nous fixons 15 secondes à l'acide osmique ; nous sectionnons la queue d'une Souris et déposons une goutte de sang sur chacune des lames, tout à côté de la goutte de

culture, mais sans entrer en contact, avec le coin d'une lamelle nous mélangeons rapidement sang et culture et faisons l'étalement comme pour un frottis de sang normal ; nous laissons sécher et colorons ; dans le cas d'un frottis humide, sans attendre que le frottis soit sec nous plongeons immédiatement dans le fixateur (Bouin, par exemple) et continuons comme à l'ordinaire.

Nous présentons sous les microscopes des préparations d'*Entamœba invadens* colorées à l'hématoxyline ferrique ; de *Trichomonas hominis* et d'*Hexamita* provenant d'une culture de Flagellé diplozoaire, que nous avons obtenue, que nous entretenons depuis plus d'un an et dont nous parlerons dans une note ultérieure.

Institut Pasteur. Service de Parasitologie.

RECHERCHES SUR LA MALADIE DE CHAGAS EN URUGUAY

Par R. V. TALICE (*)

Les travaux réalisés entre 1937 et 1949 sous ma direction, à l'Institut d'Hygiène de Montevideo, ont permis de constater les faits essentiels suivants .

1. *Au point de vue épidémiologique.* — *a*) Il y a dans le pays seulement deux espèces fréquentes de triatomes : l'une strictement domiciliaire (dont le nom vulgaire « vinchuca », est d'origine aymará), *Triatoma infestans*, autochtone seulement à la suite de la colonisation espagnole lorsque les premières maisons construites dans le pays ont procuré un habitat à cet insecte qui avait pénétré par la frontière Nord-Ouest. L'autre, *T. rubrovaria*, autochtone, répandue partout, en voie de lente adaptation aux habitations humaines. Fait intéressant : au laboratoire on peut obtenir des hybrides par croisement des deux espèces. *b*) La région d'endémicité chagasique est calquée sur celle de la distribution de *T. infestans ;* on peut délimiter une zone hiperendémique (au Nord-Ouest) et une zone sous-endémique (bande au-dessous de la première). Une troisième zone est libre d'endémie (région Sud-Est, sur la Côte Atlantique). Ce fait constitue un problème de biogéographie très intéressant, lequel, à lui seul, mériterait une communication spéciale. *c*) Le nombre total des cas humains confirmés atteint presque 400 ; celui des cas probables examinés est de 3.000 environ à l'heure actuelle. Les chiffres réels sont sûrement bien supérieurs.

(*) Séance du 11 mai 1949 au cours de laquelle a été projeté un film sur la maladie de Chagas fait à l'Institut d'Hygiène de Montévidéo.

Mortalité observée : moins de 10 o/o. *d*) Les enquêtes au moyen de la xénohémoculture (xéno-diagnostic), faites dans la zone endémique, ont démontré qu'un 8 o/o des enfants pris au hasard, portent des trypanosomes dans leur sang. Beaucoup d'entre eux ne présentent pas de symptômes appréciables à l'examen clinique et électrocardiographique. Ce chiffre est aussi, certainement inférieur à la réalité.

2. *Au point de vue clinique.* — *a*) Les formes les plus diagnostiquées sont toujours aiguës, œdémateuses, bipalpébrales, à porte d'entrée conjonctivale, mais mes recherches conduisent à admettre que celles non œdémateuses, sans porte d'entrée apparente, sont plus communes quoique difficiles à reconnaître. *b*) La gravité dépend surtout de l'âge. L'évolution des formes aiguës est en général spontanément bénigne, sauf dans les cas de primo-infection chez les adultes. Il doit exister, à notre avis, un état de prémunition chez beaucoup de sujets exposés à la maladie pour ainsi dire chaque nuit.

Un pourcentage variable des cas (moindre en Uruguay qu'en Argentine et qu'au Brésil), fait, après un délai plus ou moins long, des localisations cardiaques qui peuvent provoquer la mort. *c*) La symptomatologie des formes aiguës, quelquefois protéiformes, rend souvent complexe le diagnostic différentiel.

3. *Au point de vue du laboratoire.* — *a*) La méthode la plus convenable de diagnostic, d'après mon expérience, est toujours celle de la goutte épaisse, à condition qu'elle soit bien faite, bien collée, bien coloriée et étudiée par un observateur compétent. La modification proposée par notre collaborateur Errecart (mélange de 3-4 bonnes gouttes de sang, sur la lame, avec une goutte de sol. physiologique formolée à 1 o/o, acétifiée à 0,20 o/o) apporte un avantage évident en permettant aux trypanosomes de conserver leur aspect typique. *b*) Le xénodiagnostic garde sa valeur dans des mains expérimentées, mais, comme on le sait, est un procédé lent. La culture facile, n'a pas de portée pratique. L'inoculation à la souris ou au jeune chien a une application restreinte. De même la biopsie d'une lésion primaire ou des ganglions satellites avec des frottis par apposition. *c*) La réaction de Guerreiro-Machado semble, jusqu'ici, le seul procédé à conseiller dans les cas chroniques, mais il est souhaitable que sa technique soit standarisée. *d*) La variabilité des souches causant les infections humaines (virulence, localisations viscérales, etc.) est un fait à remarquer.

4. *Au point de vue thérapeutique :* les mêmes résultats décevants signalés par tous les auteurs. Un dérivé de l'acridine (le 7602 Bayer), d'ailleurs introuvable actuellement, et un dérivé

arsenical (l'acide para-arséno-phényl-butyrique de Eagle, du Johns Hopkins Hospital) permettent de sauver la vie des jeunes enfants atteints de formes graves, en diminuant le nombre des germes circulants, mais aucunement de stériliser leur sang (contrôles faits par le xénodiagnostic).

5. *Au point de vue prophylactique.* — Tous les moyens de lutte employés contre les insectes transmetteurs, étant donné leur biologie particulière et la résistance des nymphes, est une mesure simplement auxiliaire. Les insecticides modernes (D. D. T. et Gamexan), dont on s'est servi au cours de deux enquêtes méthodiques dans une grande quantité de « ranchos », n'ont pas donné de résultats complètement satisfaisants. La mesure radicale, il faut le répéter, consiste à remplacer les vieilles habitations rurales primitives et crevassées de l'Amérique latine. Le problème de la maladie de Chagas se résume à une question d'ordre social et économique, et cela est du domaine de l'Etat.

En ce qui concerne l'action antagoniste de la maladie vis-à-vis du cancer chez la souris et chez l'homme, signalée par les auteurs russes, j'ai inoculé quatre cancéreux avancés avec le *T. cruzi* sans pouvoir observer aucun effet favorable, même pas (par biopsie dans un cas de sarcome de la paroi thoracique) un histocancérotropisme du germe.

Résumé. — L'auteur expose les travaux réalisés, entre 1937 et 1949, sous sa direction, à l'Institut d'Hygiène de Montevideo. Deux espèces de triatomes sont observées : *T. infestans* et *T. rubrovaria*. Le nombre total annuel des cas humains de maladie de Chagas en Uruguay est de 400; celui des cas probables examinés est de 3.000. La mortalité observée est de moins de 10 o/o. La xénohémoculture montre que 8 o/o des enfants, pris au hasard, dans les régions d'endémies sont porteurs de trypanosomes. Les formes cliniques le plus souvent diagnostiquées sont toujours aiguës, œdémateuses, bipalpébrales, à porte d'entrée conjonctivale. La symptomatologie des formes aiguës, parfois protéiformes, rend souvent complexe le diagnostic différentiel. La thérapeutique est décevante : le 7602 Bayer et l'acide para-arséno-phényl-butyrique agissent dans les cas graves mais ne stérilisent pas le sang.

Département de Parasitologie.
Institut d'Hygiène de Montevideo (Uruguay).

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASE EXPÉRIMENTALE BOVINE ET ÉQUINE A *T. VIVAX-CAZALBOUI* PAR LE BROMURE ET LE CHLORURE DE DIMIDIUM (CORPS 1553)

Par P. MORNET et R. MAHOU (*)

Depuis les expériences de Hornby, Evans et Wilde (1943) au Tanganyika, de Carmichael et Bell (1944) en Ouganda, de très nombreux travaux ont été publiés, portant sur des recherches effectuées en Afrique concernant le traitement par les dérivés de la Phénanthridine des Trypanosomiases expérimentales ou naturelles, aiguës ou chroniques, bovines, équines, ovines ou canines, à *T. vivax-cazalboui*, *T. brucei*, *T. evansi*, ou *T. congolense*.

Si la littérature scientifique s'est enrichie d'une multitude d'observations, il faut bien reconnaître que les résultats sont souvent contradictoires et qu'il est bien difficile de se faire une opinion.

C'est ainsi que nous avons entre les mains deux rapports annuels des Services Vétérinaires pour 1947, l'un de la Nigéria, l'autre de l'Ouganda : le premier ne reconnaît aux dérivés de la Phénanthridine que « peu ou pas de valeur », alors que le second estime que ces médicaments constituent un « progrès substantiel » dans la lutte contre les affections à trypanosomes.

En fait, la chimiothérapie des trypanosomiases animales se heurte dès que l'on s'adresse aux animaux naturellement réceptifs à la diversité des espèces animales en cause, à la diversité des espèces de trypanosomes et à leur plus ou moins grande virulence, à la variabilité de réceptivité des sujets, à l'influence du milieu et du mode d'alimentation, de l'état d'entretien des animaux, de leur équilibre organique.

L'interprétation des résultats du traitement doit donc être prudente et mesurée, une généralisation hâtive étant la source future d'erreurs et de controverses.

Au Laboratoire de Dakar nous avons réalisé une série d'expériences d'infestation et de traitement avec, comme agent infestant *Trypanosoma vivax-cazalboui*, flagellé géographiquement le plus répandu en A. O. F.

(*) Séance du 11 mai 1949.

Par contre, comme l'écrit très justement Fiennes (1947), l'expérimentation avec *T. vivax* est souvent rendue difficile par la bénignité des accès. Il est donc parfois malaisé de faire la part du médicament et de la nature dans les guérisons.

Quelques mots tout d'abord sur l'évolution, avec la souche employée par nous (origine bamako) de la maladie expérimentale observée chez les bovins, les ovins, les chevaux.

Maladie expérimentale :

A. — *Chez les Bovins :* la durée de l'incubation varie de *5 à 6 jours*. La maladie évolue en 30 à 60 jours environ et les trypanosomes sont, généralement, observés de façon quasi permanente dans le sang.

Les symptômes généraux, sont : un amaigrissement continu, des signes d'anémie, des poussées thermiques irrégulières, ne coïncidant pas toujours avec une « sortie » importante de parasites.

B. — *Chez les Ovins :* l'incubation est un peu plus longue : 7 à 8 jours. On constate de fortes poussées thermiques : + 40° C parfois, coïncidant souvent avec une « sortie » de parasites. L'évolution est également plus longue = 45 à 100 jours. Les sujets deviennent cachectiques.

Hors les lésions d'anémie, le foie, couleur feuille morte est souvent lésé.

C. — *Chez les Chevaux :* la trypanosomiase à *T. vivax-cazalboui* provoque souvent chez le cheval une affection subaiguë ou chronique ; c'est également le cas avec notre souche sur le sujet qui nous a servi de témoin (affection évoluant naturellement vers la guérison apparente).

L'incubation sur 3 chevaux a été respectivement de 24, 16 et 16 jours.

Schématiquement, chez le témoin, la physionomie de la maladie a été la suivante : *une première période* (3 mois environ) au cours de laquelle les poussées thermiques interviennent régulièrement et coïncident avec une « sortie » de parasites (entre deux clochers thermiques les trypanosomes sont rares ou absents dans le sang périphérique) ; une *deuxième période* (de décembre 1948 à avril 1949) où la température devient régulière, les trypanosomes rares et apparaissant à intervalles plus ou moins longs. Les périodes « silencieuses » dépassent 15, 25, 30 jours. Après un amaigrissement marqué au début, l'animal reprend un embonpoint normal.

Traitement

Produit trypanocide. — Nous avons utilisé tantôt le *bromure*, tantôt le *chlorure de dimidium*. D'après le poids moléculaire de ces deux substances, les doses de chlorure devraient être réduites de 10 à 12 o/o par rapport à celles du bromure. Nous n'en avons pas tenu compte et les doses employées ont été les mêmes. Le chlorure étant plus soluble dans l'eau que le bromure, meilleur marché et d'une efficacité qui nous a paru égale, le premier produit doit remplacer le deuxième dans tous les cas.

A. — *Traitement des Bovins.* — Dix veaux, numérotés de 79 à 88 sont infestés le 26 août 1948, puis traités le 30 août 1948. Deux veaux infestés et non traités servent de témoins (*).

Les solutions de trypanocides sont titrées à 3 o/o.

La dose adoptée est de 2 mg. par kilogramme de poids vif, la voie d'introduction du produit, sous-cutanée.

A la suite du traitement les parasites disparaissent en moins de 24 heures du sang périphérique. Il faut signaler une augmentation du nombre des trypanosomes chez la plupart des sujets deux heures après l'injection ; une à 4 heures après, la disparition s'amorce.

Du 31 août, date de la disparition des trypanosomes après traitement, *jusqu'au 20 décembre 1948*, date de la cessation quotidienne des observations, les multiples examens systématiques de sang sont toujours négatifs.

La recherche, à plusieurs reprises, des parasites par triple centrifugation ou ponction ganglionnaire ne donne aucun résultat.

Réactions générales : peu marquées. Les animaux sont restés en bonne condition, sauf dans un cas dont nous parlerons (veau n° 85). Aucun phénomène de photo-sensibilisation n'est remarqué.

Réactions locales : les animaux présentent à la suite de l'injection, dès le lendemain, un petit œdème au point d'inoculation, très sensible et crépitant. Cet œdème se développe les jours suivants, le prurit s'ajoute à la douleur et des lésions de grattage sont bientôt visibles (dépilation, excoriations, etc...), la mortification des tissus entraînant parfois des escharres.

(*) L'évolution de l'infestation chez les témoins a été celle que nous décrivons plus haut (Maladie expérimentale chez les bovins).

Observation particulière concernant le sujet n° 85 : cet animal infesté et traité est mort le 13 octobre 1948. Alors que les animaux de la même série prennent du poids après le traitement, il maigrit rapidement malgré un appétit conservé jusqu'à la veille de la mort. Les examens du sang, de ganglions restent négatifs. La mort intervient alors que le sujet est cachectique. A l'autopsie, on relève une infiltration généralisée de tous les tissus hydrohémiques. Le foie est décoloré, les autres organes apparemment normaux. Tous les frottis de sang du cœur, de pulpe splénique et ganglionnaire sont négatifs. L'œdème du point d'inoculation, non encore résorbé, présente un aspect lardacé et, à la coupe, une sérosité rosée s'écoule.

Hors cette série, un veau n° 101 est réservé pour un *traitement retardé*, au lieu d'être *précoce* comme dans les exemples précédents. Cet animal, en bon état, pesant 172 kg., est infesté le 21 novembre 1948. Au bout de cinq jours, on observe une trypanémie fortement marquée. L'hyperthermie est modérée, la température la plus élevée ne dépassant pas 40° C. Du 19 au 20 décembre, absence de parasites dans le sang mais l'animal, pesé le 27, a perdu 10 kg. Cet amaigrissement va s'accentuant jusqu'au 6 janvier 1949, date du traitement. Il ne pèse plus alors que 154 kg., soit une chute de poids de 8 kg. en 9 jours et de 18 kg. en 39 jours, date de l'infestation.

Le 6 janvier 1949, il reçoit en injection *intraveineuse* 15 cm³ d'une solution de bromure de dimidium à *1 o/o*. Vingt heures après le traitement, les trypanosomes ont disparu du sang périphérique. Jusqu'en mars, date de la cessation de l'observation, ils ne se sont jamais manifestés.

B. — *Traitement des Chevaux :* Le 20 août 1948, 3 chevaux sont infestés, les n°s 1 et 2 seront traités, le n° 3 servira de témoin (maladie décrite plus haut).

Cheval n° 1 : cheval âgé de 14 ans, réformé de l'armée. Traité le 24 novembre, soit après 96 jours d'observation au cours de laquelle il maigrit progressivement (de 290 à 258 kg.).

Après examen positif, T. +, il reçoit *dans la jugulaire* 25 cm³ 8 d'une solution de *bromure de dimidium à 1 o/o* soit *1 mg. par kilogramme.*

Les trypanosomes disparaissent du sang périphérique entre 24 et 29 heures après le traitement.

Tous les examens ultérieurs sont négatifs.

Cheval n° 2 : Cheval hors d'âge, état général passable, producteur de sérum depuis dix ans. Poids : 300 kg. Traité le 24 novembre : A ce moment l'amaigrissement est considérable : 72 kg.

Après examen positif, T. ++, l'animal reçoit en injection intraveineuse, 23 cm³ 6 d'une solution de *chlorure de dimidium à 1 o/o* soit 1 mg. par kilogramme.

Trois heures après l'injection les examens de sang sont négatifs : Ils le resteront par la suite. L'état général du sujet ne s'améliore pas, au contraire. A partir du 6 décembre, il décline rapidement et meurt le 12 décembre. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Conclusion

De notre expérimentation avec *T. vivax-cazalboui* il ressort que :

1° Le bromure et le chlorure de dimidium sont de bons trypanocides. Le chlorure, égal en activité au bromure, doit lui être préféré à cause de sa plus grande solubilité et de son prix inférieur.

2° Une seule injection de ces trypanocides paraît suffire à assurer la disparition des trypanosomes chez les sujets infestés.

3° Aucune rechute n'a été constatée sur les animaux traités mais le caractère parfois latent des affections à *T. vivax-cazalboui* n'entraîne pas la conviction d'une guérison définitive.

4° L'action de ces trypanocides semble plus réelle chez les bovins que chez les chevaux qui développent souvent une maladie subaiguë ou chronique amenant parfois des guérisons cliniques apparentes. Chez ces derniers on peut cependant affirmer la disparition rapide du parasitisme sanguin après traitement, ce qui n'est pas le cas pour les sujets non-traités.

5° L'injection sous-cutanée du bromure ou du chlorure de dimidium est à proscrire, il faut lui préférer la voie intraveineuse.

6° La dose de 2 mg. par kilogramme de poids vif chez les bovins, de 1 mg. chez les chevaux est suffisante et efficace.

(Laboratoire Central de l'Elevage. Dakar).

Bibliographie

Hornby (H. E.) et coll. — L'emploi du composé 897 de phénanthridine dans le traitement de *Trypanosoma congolense* du zébu. *J. Comp. Path thérap.*, 53, 1943. p. 269.

Carmichael (J.) et Bell (F. R.). — Emploi d'un nouveau dérivé de la phénanthridine, 1553, dans le traitement de l'infection du bétail par *Trypanosoma congolense. Vet. Rec.*, 56, 1944, p. 495.

Fiennes (R. N. T. W.). — Traitement de la trypanosomiase des bovidés et du chien. *Vet. Rec.*, 59, 1947, p. 330-331.

Launoy (L.) et Mlle Prieur (M.). — Sur l'action trypanocide spéciale de certains dérivés de la phénanthridine pour *T. congolense*. *Ann. Inst. Past.*, 73, 1947, p. 58.

ÉCLOSION SPONTANÉE DES ŒUFS D'*ASCARIS MEGALOCEPHALA* SUR SILICO-GEL

Par F. PICK (*)

Dans une note antérieure (1), nous avons montré qu'on peut obtenir l'éclosion spontanée des œufs d'*Ascaris megalocephala in vitro* sur des milieux solides.

Nous avons entrepris une nouvelle série d'expériences à l'aide de silico-gel préparé et réparti d'après Winogradsky (2) dans des boîtes de Petri.

Pour maintenir la silice à l'état de gel et pour assurer en même temps l'humidité nécessaire pour le développement et l'éclosion des œufs à ensemencer, le couvercle de la boîte de Petri a été revêtu de papier-filtre mouillé ; les boîtes de Petri ainsi ajustées ont reposé au cours des expériences sur le couvercle.

— *Prélèvement et ensemencement des œufs :*

Une femelle adulte vivante d'*Ascaris megalocephala* est lavée à plusieurs reprises dans de l'eau de robinet. Dans une cuvette a été préalablement placé un liège couvert de papier-filtre stérilisé portant au milieu une demi-boîte de Petri également stérile.

L'animal lavé est fixé sur le liège de telle façon que le corps étendu traverse la demi-boîte de Petri dans son plus grand diamètre.

Après désinfection de la peau de l'animal à l'aide d'une solution de Lugol, une incision est effectuée le long de la ligne médiane du dos (Vue la tendance de la peau coupée de s'enrouler, l'étalement est maintenu par une fixation supplémentaire de la peau sur le liège).

La partie commune aux deux ovaires est découpée et retirée jusqu'à l'apparition de quelques centimètres du trajet de deux ovaires pairs. Le double trajet des ovaires est coupé à une distance de 5 cm. environ de la partie commune. Le fragment ainsi obtenu se composant de la partie commune et des parties terminales des ovaires pairs, sert à l'ensemencement des œufs.

Etudes expérimentales :

Dans la présente série d'expériences, nous avons placé d'abord tous les œufs dans le liquide de Ringer au sérum de cheval portant l'ensemble à une température de 34° C.

(*) Séance du 6 juillet 1949.

Après l'obtention des œufs embryonnés, ceux-ci ont été répartis en quatre lots à peu près égaux et réensemencés sur des milieux différents.

Les œufs du premier lot ont été placés dans le liquide de Ringer au sérum de cheval et exposés à la température du laboratoire, le deuxième lot, réensemencé dans des mêmes conditions, a été exposé à la température de 34° C; les deux autres lots se sont trouvés répartis sur le silico-gel respectivement à la température du laboratoire et à la température de 34° C.

L'observation poursuivie pendant 50 jours a montré que l'éclosion spontanée et massive des œufs d'*Ascaris megalocephala* se produit après un séjour des œufs de 4 jours dans le liquide de Ringer à 34° C suivi d'un séjour de 23 jours consécutifs sur silico-gel à 34° C, tandis que l'éclosion est sensiblement retardée et peu fréquente si les œufs sont placés sur silico-gel exposé à la température du laboratoire.

Nous n'avons pas enregistré des éclosions spontanées au cours de ces 50 jours d'observation dans le liquide de Ringer au sérum de cheval à la température du laboratoire ni à celle de 34° C.

TABLEAU

*Expériences portant sur l'éclosion spontanée des œufs d'*Ascaris megalocephala in vitro.

Temps en jours	Nombre d'œufs	Milieu	Température	Formation des embryons
0	1.200	Ringer au sérum de cheval	34° C	
4	1.200	»	»	
5	Les 1.200 œufs sont répartis en 4 lots (N°s 1, 2, 3, 4) à 300 œufs environ.			
	Lot n° 1 Ringer au sérum de cheval $t°$ pH = 7	Lot n° 2 Ringer au sérum de cheval t = 34° C pH = 7	Lot n° 3 silico-gel $t°$ pH = 7	Lot n° 4 silico-gel t = 34° C pH = 7
27	—	—	—	Nombreuses éclosions.
29	—	—	—	Eclosions continues.
36	—	—	Eclosions rares.	Eclosions continues.
50	—	—	Eclosions : 5 o/o.	Eclosions : 95 o/o.

En comparant nos premiers essais portant sur l'éclosion spontanée des œufs d'*Ascaris megalocephala* sur des milieux solides se produisant *in vitro* exclusivement à la température du laboratoire, nous avons constaté que l'éclosion spontanée sur silico-gel se produit par préférence à la température de 34° C et en temps raccourci se rapprochant sensiblement du délai de l'éclosion naturelle.

A titre comparatif nous pouvons également mentionner une différence notable en ce qui concerne la réaction colorée de la membrane interne en présence d'une solution iodurée. On se souvient que nous avons observé en collaboration avec M. Deschiens (3) la coloration bleu céleste des membranes internes des œufs d'*Ascaris megalocephala* au contact d'une solution de *Lugol*. Cette réaction colorée se montre nettement renforcée chez des membranes internes des œufs d'*Ascaris megalocephala* qui se sont développés sur silico-gel. Malgré que la réaction amylasique soit négative il ne nous semble pas impossible qu'il s'agisse d'un polyoside particulier.

En résumé :

Nous avons montré que l'ensemencement des œufs d'*Ascaris megalocephala* dans le liquide de Ringer à pH 7 et à 34° C aboutit, après réensemencement sur silico-gel ajusté à pH 7 et maintenu humide à une température de 34°, à une éclosion massive des œufs embryonnés à partir du 27e jour d'incubation tandis que la température du laboratoire, toutes conditions d'ailleurs égales, est beaucoup moins favorable à l'éclosion spontanée *in vitro*.

Nous avons constaté que le temps d'incubation sur silico-gel à pH 7 et à 34° jusqu'à l'éclosion se rapproche du délai de l'éclosion naturelle.

Nous avons constaté que la réaction colorée des membranes internes est renforcée par le développement sur silico-gel et nous pensons que cette réaction colorée est due à la présence d'un corps polyosidique particulier.

Bibliographie

1. Pick (F.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, pp. 208-212.
2. Winogradsky (S.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1925, 39, pp. 299-354.
3. Deschiens (R.) et Pick (F.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, pp. 212-213.

TECHNIQUE DE SILICO-GEL SUR LAME

Par F. PICK (*)

On sait que la silice gélatineuse de Graham (2) a été proposée par Kühne (3) pour la préparation des milieux bactériologiques et que ce silico-gel a été adapté par Winogradsky (4) comme base générale des milieux destinés à l'étude des microbes du sol.

Tout en maintenant les principes de préparation du silico-gel d'après Winogradsky et en employant la gamme de Clark (1) pour le mélange des solutions tampons de phosphate disodique ($PO^4Na^2H.2H^2O$) et de phosphate mono-potassique (PO^4H^2K) d'après Sorensen (5) pour l'ajustement du pH à la surface du silico-gel, nous avons adapté cette technique pour l'utilisation du silico-gel sur lame.

Des lames à microscopie dégraissées et stérilisées sont placées sur le fond d'une cuvette stérile de telle façon qu'elles soient séparées les unes des autres par une distance de 5 mm. environ.

Dans des éprouvettes graduées, de l'acide chlorhydrique étendu (densité de 1,10 B^é) et du silicate de potasse étendu (densité de 1,06 B^é) sont mélangés à volumes égaux en versant la solution de silicate dans l'acide, en agitant bien.

Le mélange ainsi obtenu est immédiatement mais doucement versé dans la cuvette jusqu'à l'obtention d'une couche couvrant toutes les lames d'une hauteur de préférence de 1 à 2 mm.

La cuvette est ensuite pourvue d'un couvercle et abandonnée pendant 24 heures sur une surface horizontale.

La prise du mélange en gel s'annonce par des vibrations métalliques en réponse à des coups secs apportés à la surface extérieure des parois du récipient.

Le lavage du gel est effectué par immersion de la cuvette dans un bocal d'eau et enduction de l'eau courante ou directement par de l'eau courante tout en prenant soin que l'eau de lavage entre dans un coin de la cuvette pour ne pas détériorer la couche mince du silico-gel. Après 72 heures de lavage continu à l'eau courante, on lave encore à l'eau bi-distillée jusqu'à ce que la dernière eau donne une réaction franchement violette avec le bromo-crésol pourpre et reste limpide après l'addition de nitrate d'argent pour montrer l'absence des chlorures.

On procède ensuite à la stérilisation par inondation répétée de

(*) Séance du 6 juillet 1949.

la surface du silico-gel dans de l'eau bi-distillée bouillante ou d'après Tchan (6) par exposition de la surface du silico-gel aux rayons ultraviolets.

Le silico-gel ainsi préparé et stérilisé, montre un pH de 5 environ; si l'on veut ajuster le pH à une autre valeur déterminée, des solutions tampons de Sorensen (phosphate disodique et phosphate mono-potassique) sont mélangées dans des proportions indiquées par Clark et réparties à raison d'une goutte pour 10 cm^2 de la surface du silico-gel.

A l'aide d'une lame à rasoir ou d'une lamelle stérile, le silico-gel est découpé dans les espaces laissés libres entre les lames et celles-ci peuvent être ensuite enlevées à l'aide d'une aiguille montée et d'une pince toujours dans des conditions de stérilité habituelle.

Les lames à microscopie portant la couche mince du silico-gel sont placées sur le fond d'une demi-boîte de Petri reposant elle-même sur un fond noir; pour obtenir des rectangles d'extension voulue, la couche du silico-gel est découpée de la manière précédente.

Les lames à microscopie portant maintenant des carrés isolés de silico-gel sont gardées dans des boîtes de Petri hermétiquement fermées contenant à l'intérieur un anneau en papier-filtre mouillé qui maintient l'humidité nécessaire et permet l'observation microscopique directe d'un objet biologique placé sur le silico-gel transparent.

Le silico-gel, comme milieu d'expérience, peut être également maintenu à l'état de gel en couvrant les carrés porteurs des objets d'observation, par une lamelle lutée à la paraffine.

Vue la dessiccation rapide de silico-gel surtout en couche mince, les lames non enlevées de la cuvette sont de nouveau couvertes par une couche d'eau distillée de 2 à 3 cm. et l'ensemble protégé par un couvercle. Ce mode de conservation se prête particulièrement pour des travaux en série en se servant au fur et à mesure des lames préparées et pour l'ajustement du pH au moment de l'utilisation des carrés en silico-gel.

Cette nouvelle technique de silico-gel sur lame nous a rendu des services dans l'expérimentation biologique, parasitologique et entomologique dont nous publierons les résultats ultérieurement.

Bibliographie

(1) Clark (W. M.). — *The determination of Hydrogen Ions*, Baltimore, 1920.

(2) Graham (Th.). — *Philos. Transact.*, 1861, 8 mai et 13 juin.

(3) Kühne (W.). — *Ztschr. f. Biol.*, 1890, 27, pp. 172-179.
(4) Winogradsky (S.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1925, 39, pp. 299-354.
(5) Sorensen (S. P. L.). — *C. R. Trav. Lab. Carlsb.*, 1909-1910, 8, pp. 35 et suiv.
(6) Tchan (Y. T.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1945, 71, pp. 313-316.

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA BILHARZIOSE URINAIRE PAR LE 3.735 RP (*) (**)

Par F.-G. MARILL et J. FRIESS

Le 3.735 RP est le chlorhydrate de 1-méthyl-4-bétadiéthyl-amino-éthyl-aminothioxanthone, dont la synthèse a été réalisée par Mauss. Kikuth et Gonnert ont montré que ce produit était actif, chez la souris et chez le singe, sur *Schistosoma mansoni*. Wood en a étudié la pharmacologie sur les petits animaux et Latner a décrit les méthodes qu'il convient d'employer pour doser ce composé dans les liquides de l'organisme.

Chez la souris, *S. mansoni* est détruit par 6 doses variant de 60 à 120 mg. par kilogramme-corporel. Chez le singe, 2 doses de 5 mg. par kilogramme suffisent à obtenir ce résultat. Les singes tolèrent 4 doses hebdomadaires de 200 mg. par kilogramme corporel.

Si l'on élève au delà de ces limites les doses administrées, des signes d'intoxication apparaissent : d'abord, de l'albuminurie ; puis de la diarrhée. L'autopsie des animaux d'expérience montre la présence de lésions cardiaques, rénales et intestinales.

C'est de ce produit dont nous avons voulu, après Blair, Hawking et Ross (1), tenter l'emploi dans le traitement de la bilharziose urinaire de l'homme.

Observation I. — G'ban, tirailleur sénégalais, a été hospitalisé à plusieurs reprises, depuis le mois d'octobre 1947, au cours duquel il a reçu 200.000 unités de pénicilline, 18 g. de sulfaguanidine et 12 cm³ d'anthiomaline.

Au mois de janvier 1948, dysurie et pollakiurie. Rien à retenir de l'examen général. Cœur normal. T. A. : 12,5-9,5. Poids : 70 kg. 300.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (28 janvier, 4 et 5 février).

Examen cystoscopique (4 février) : « ... Lésions discrètes de bilhar-

(*) Séance du 11 mai 1949.
(**) Le 3.735 RP est préparé sous le nom de Miracil par les Etablissements S. P. E. C. I. A.

ziose. Par ailleurs, pas de lésion des voies urinaires cliniquement appréciable ».

Dans les urines (30 janvier) : absence de sels et de pigments biliaires ; urobilinurie normale ; traces nettes d'albumine ; absence de glucose ; coefficient de Maillard : 3,4.

Dans le sang : urée : 0 g. 38 o/oo ; glycémie : 1 g. 12 o/oo ; cholestérol : 1 g. 71 o/oo.

Constante d'Ambard (2 février) : K = 0,060.

Traitement institué : Du 5 au 12 février inclus, le malade reçoit chaque jour 3 cachets de 0 g. 050 de 3.735 RP, soit 150 mg. par jour, pendant 8 jours ;

du 18 au 22 février inclus, le malade reçoit chaque jour 6 cachets aux mêmes doses, soit 300 mg. par jour, pendant 5 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : traitement très bien supporté ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines, les 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21 février et les 2 et 10 mars.

Observation II. — Sam. Kóro, tirailleur sénégalais. est hospitalisé en mars 1948 avec le diagnostic de blennorragie.

De l'examen général, rien à retenir. Bon état général. Poids : 56 kg.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (14 et 19 mars).

Examen cystoscopique : « Présence d'une masse tumorale au sommet de la vessie ».

Dans les urines (17 mars) : traces d'albumine ; absence de glucose ; chlorures : 3 g. 80 o/oo ; pas d'éléments anormaux.

Dans le sang (17 mars) : urée : 0 g. 30 o/oo.

Traitement institué : du 19 au 28 mars inclus, le malade reçoit chaque jour, 6 cachets de 0 g. 100 de 3.735 RP, soit 600 mg. par jour, pendant 10 jours ;

les 10, 11 et 12 avril, le malade reçoit chaque jour 12 cachets aux mêmes doses, soit 1.200 mg. par jour, pendant 3 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : traitement très bien supporté ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (23 mars et 8 avril) ;

en ce qui concerne l'état sanguin (15 avril) : glycémie : 0 g. 75 o/oo ; urée : 0 g. 23 o/oo ; cholestérol : 1 g. 50 o/oo ; chlore globulaire : 1 g. 81 o/oo ; chlore plasmatique : 3 g. 63 o/oo ; rapport G/P : 0,49 ;

numération globulaire : globules rouges : 4.400.000 ; globules blancs : 8.000 par millimètre cube ; formule leucocytaire : poly. neutro. : 45 ; poly. éosino. : 24 ; mono. : 1 ; lympho. : 30 ;

en ce qui concerne l'état anatomique : la tumeur vésicale revêtant à l'examen cystoscopique une apparence d'angiome, il a paru désirable de pratiquer une biopsie (17 avril) : « La tumeur vésicale est constituée par une accumulation d'œufs de *bilharzia* dans les couches superficielles du chorion vésical. La muqueuse est en partie détruite, mais ne montre pas de végétations adénomateuses. Le ganglion niché dans la paroi vésicale est également bourré d'œufs, surtout dans sa région sinusale, et montre également de la périadénite avec foyers de cellules géantes attaquant pour les détruire les œufs jouant le rôle de corps étrangers ».

Observation III. — Gay. Mamadou, tirailleur sénégalais, est hospitalisé en avril 1948, avec le diagnostic d'albuminurie.

Bon état général. Température normale. Poids : 58 kg. 800.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (8 avril).

Examen cystoscopique (15 avril) : « Vessie à paroi blanchâtre avasculaire (lésions de cystite chronique). Formations tumorales avec nombreux grains jaunes. Le traitement médical sera vraisemblablement inopérant ».

Dans les urines : rares leucocytes ; rares hématies ; nombreuses cellules desquamées ; pas de cylindres ; pas de germes ; albumine : 0,80 o/oo.

Dans le sang : urée : 0 g. 43 o/oo, cholestérol : 1 g. 75 o/oo.

Traitement institué : les 14, 15 et 16 avril, le malade reçoit chaque jour 12 cachets de 0 g. 100 de 3.735 RP, soit 1.200 mg. par jour, pendant 3 jours.

Résultats du traiteme nt : du point de vue clinique : le 16 avril, sans que nous ayons pu en déterminer la cause, la température s'élève à 39° ; arrêt de la médication ; la température s'abaisse progressivement et se retrouve à la normale le 20 ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : recherche d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines positive le 21 avril.

Un traitement à base d'anthiomaline est aussitôt entrepris et parfaitement supporté.

Observation IV. — Tra. Bédari, tirailleur sénégalais, est hospitalisé en décembre 1948.

De l'examen général, rien à retenir. Bon état général.

Dans les urines : traces d'albumine ; absence de glucose ; coefficient de Maillard : 9,9.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (18 décembre).

Traitement institué : du 19 au 28 décembre inclus, le malade reçoit chaque jour 8 cachets de 0 g. 100 de 3.735 RP, soit 800 mg. par jour pendant 10 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : traitement très bien supporté ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (28 décembre).

Du 30 décembre 1948 au 18 janvier 1949, la malade reçoit tous les deux jours une injection d'anthiomaline, soit 10 injections : recherche d'œufs de Schistosome négative, les 13 et 15 janvier.

Observation V. — Wiwi. Kiénou, tirailleur sénégalais, est hospitalisé en janvier 1949.

De l'examen général, rien à retenir.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (31 janvier).

Examen cystoscopique (10 février) : « Les lésions vésicales sont très limitées. Pas d'amas d'œufs : deux simples images qui semblent ou des ulcérations ou de minuscules tumeurs. Sur le versant uréthral de la lèvre antérieure du col, deux mamelons qui n'ont pas les caractères des tumeurs bilharziennes ».

Dans les urines (8 février) : urée : 10 g. o/oo ; coefficient de Maillard : 5,2.

Dans le sang (10 février) : numération globulaire : globules rouges : 4.000.000 ; globules blancs : 9.800 ; urée : 0 g. 20 0/00.

Constante d'Ambard : K = 0,057.

Traitement institué : du 15 au 24 février inclus, le malade reçoit chaque jour 8 cachets de 0 g. 100 de 3.735 RP soit 800 mg. par jour, pendant 10 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : au 9e jour, apparition de vomissements ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : recherche d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines positive le 26 février.

Du 26 février au 7 mars, le malade reçoit chaque jour une injection d'anthiomaline, soit 10 au total en 10 jours ; recherches d'œufs de Schistosome dans les urines négatives les 1er et 7 mars.

Observation VI. — Houmd. Faustin, tirailleur sénégalais, est hospitalisé en février 1949.

De l'examen général, rien à retenir. Bon état général.

Présence d'œufs de *S. hæmatobium* dans les urines (8 février).

Tentative d'examen cystoscopique (7 février) : une atrésie du méat ne permet pas le passage du cystoscope.

Dans les urines (8 février) : urée : 8 g. 50 0/00 ; coefficient de Maillard : 5,6.

Dans le sang (10 février) : urée : 0 g. 22 0/00 ; numération globulaire : globules rouges : 4.600.000 ; globules blancs : 13.000.

Constante d'Ambard (10 février) : K = 0,065.

Traitement institué : du 15 au 19 février, le malade reçoit chaque jour 8 cachets de 0 g. 100 de 3.735 RP, soit 800 mg. par jour, pendant 5 jours.

Résultats du traitement : du point de vue clinique : apparition au 5e jour de vomissements et de céphalée qui imposent l'arrêt du traitement ;

en ce qui concerne l'effet parasiticide : présence d'œufs de Schistosome dans les urines du 1er mars.

A dater du 23 février, le malade reçoit chaque jour, pendant 10 jours, une ampoule d'anthiomaline. Recherche d'œufs de Schistosome dans les urines négative le 4 mars.

Ainsi, au cours de ces six essais, le 3.735 RP n'a marqué aucune action parasiticide sur *S. hæmatobium*.

Peut-être convient-il de manifester une certaine réserve dans l'appréciation du résultat négatif enregistré chez notre malade n° 3, puisque le délai d'administration a été court, encore que les doses administrées quotidiennement aient été massives et la dose totale importante. Mais, il n'en va pas de même en ce qui concerne les 5 autres sujets, et notamment notre malade n° 2 : les doses que celui-ci a reçues furent manifestement élevées, pendant des délais évidemment suffisants ; or, chez lui, une biopsie ultérieure est venue apporter la preuve définitive que le médicament s'était montré inopérant.

Des incidents sont survenus chez trois de nos malades, qui n'ont comporté aucune suite fâcheuse, et que nous pensons pouvoir attribuer à la médication mise en œuvre : poussée fébrile, vomissements, vomissements accompagnés de céphalée. Chez le malade n° 3, du reste, le produit avait été administré à la dose quotidienne de 1.200 mg. pour un homme pesant 58 kg. 800, dose qu'il convenait dès le départ de considérer comme proche de la dose toxique, étant donné les résultats de l'expérimentation pratiquée sur l'animal. Cependant, même si l'on attribue à l'action toxique du 3.735 RP l'abaissement du taux de la glycémie que nous avons enregistré chez notre malade n° 2, les doses élevées que ce malade a supportées pendant plusieurs jours sans aucun incident, montrent bien que la tolérance de l'organisme humain à ce composé dépasse notablement les limites que l'expérimentation a fixées.

Conclusions : Blair, Hawking et Ross étaient déjà parvenus à un résultat négatif dans leur essai de traitement de la bilharziose urinaire par le Miracil D (*). La confirmation que nous enregistrons nous conduit à nous demander si le test sur lequel s'est fondé Kikuth comporte une valeur démonstrative suffisante, tout au moins en ce qui concerne l'action éventuelle d'un médicament sur *S. hæmatobium*.

Bibliographie

(1) Blair (M.), Hawking (F.) et Ross (W. F). — The effect of Miracil D on human Schistosomiasis. *The Lancet*, CCLIII, n° 6, 486, 20 déc. 1947, pp. 911-912.

(*) Le Miracil D avait été administré par M. Blair, F. Hawking et F. W. Ross dans les conditions suivantes :

chez 3 hommes, 14 doses de 200 mg. ;

chez 9 écoliers, 12-13 doses de 100 mg. suivies de 12-13 doses de 300 mg. ;

chez 13 écolières, 18-22 doses de 200 mg. ;

chez 17 enfants eurafricains : 6 grands garçons, 19 doses de 200 mg. ; 11 plus petits enfants, 6 doses de 100 mg. ; puis 13 doses de 200 mg.

Voici les conclusions que donnent ces auteurs à leur essai : « It was given in maximum tolerated dosage for three weeks to 42 African and Eurafrican patients infected with *S. hæmatobium* (38 cases) andor *S. mansoni* (11 cases). The results were disappointing. Two month after the end ot treatment, 86 o/o of the patients were still passing living ova.

In this series of cases the therapeutic effect of miracil was not great enough to be real clinical value ».

NOTE PRÉLIMINAIRE SUR QUELQUES TABANIDES AFRICAINS

Par H. HARANT et E. BRYGOO (*)

D'un premier examen d'une collection de plusieurs centaines de Tabanides capturés à Ayos (Cameroun) et aux environs de cette localité il ressort les constatations suivantes :

1° Ce lot important ne comprend aucun mâle ; cela provient peut-être du fait que les insectes étaient pour la plupart littéralement pris au piège par l'ombre de la case dont les ouvertures étaient garnies de moustiquaires, case isolée au milieu des massifs de fleurs ; il eut fallu chercher les mâles en d'autres lieux ; mais telle quelle, cette constatation est déjà en opposition flagrante avec l'opinion qui veut que dans les régions chaudes le nombre de mâles soit égal à celui des femelles car « dans les pays à végétation pauvre les mâles sont d'une extrême rareté faute de plantes pour leur alimentation » (Neveu-Lemaire).

2° Les captures se font toute l'année, mais avec deux maximums nets de fréquence, en avril (15,38 o/o) et en novembre-décembre (39,74 o/o et 22,43 o/o), soit plus de 60 o/o des captures pour ces deux seuls mois. Les mois les plus défavorisés sont février, septembre et octobre. Ces deux sommets nettement individualisés de la courbe de fréquence des captures sont en faveur d'une double génération annuelle, du moins pour certaines espèces comme *Tabanus fasciatus* et *Tabanus secedens* qui sont capturées en abondance aux deux époques de pointe, d'autres espèces par contre comme *Tabanus thoracinus* semblent n'apparaître qu'au grand envol de novembre.

Les premiers essais de détermination, à contrôler ultérieurement, ont permis de reconnaître :

Deux espèces de *Chrysops :*	
Chrysops silaceus Austen	Abondant
Chrysops dimidiatus Van der Wulp.	Fréquent
Quatre espèces d'*Hematopota* en cours de détermination.	
Une espèce du genre *Rhinomyza*.	3 individus
Une espèce du genre *Thaumastocera :*	
T. akwa Gründberg.	3 »

(*) Séance du 11 mai 1949.

Quinze espèces du genre *Tabanus* :

T. fasciatus Fabricius	Abondant
T. secedens Walker	»
T. thoracinus Pal. Beauv	»
T. ustus Walker	»
T. congolensis Ricardo	»
T. ruficerus Pal. Beauv	Fréquent
T. tæniola Pal. Beauv	»
T. ?	»
T. par Walker	3 individus
T. Besti Surcouf	2 »
T. marmorosus Surcouf	2 »
T. Boueti Surcouf	2 »
T. canus Karsh	1 »
T. Billingtoni Newstead	1 »
T. irroratus Surcouf	1 »

LISTE DES ESPÈCES ANOPHÉLIENNES RENCONTRÉES A BOBO-DIOULASSO

Par M. VILAIN (*)

Cette liste est établie d'après les recherches effectuées depuis 1947 à Bobo-Dioulasso par la section entomologique du S. G. M. M. P.

Elle comprend 7 espèces dont 6 ont été rencontrées à Bobo-Dioulasso, la septième, *An. coustani*, dans les environs immédiats de la ville.

Les chiffres, indiqués dans le tableau ci-dessous, se rapportent à des séries de captures effectuées hebdomadairement (**) et de façon ininterrompue de mai 1948 à janvier 1949.

Bien entendu ces chiffres n'ont qu'une valeur relative : ils veulent exprimer avant tout les pourcentages respectifs des espèces anophéliennes adultes susceptibles d'être capturées sans difficulté (c'est-à-dire sans qu'il soit fait appel à des procédés de recherches et de captures spéciaux) dans les habitations — européennes et africaines — de la ville.

A notre connaissance la présence des espèces *An. pretoriensis* et *An. maculipalpis* n'a pas encore été signalée dans nos territoires d'A. O. F.

(*) Séance du 11 mai 1949.

(**) Chaque semaine, 10 quartiers ou « points de capture » toujours les mêmes, sont visités par 3 « moustiquiers » pendant 3 heures, soit : $10 \times 3 \times 3 = 90$ « moustiquiers-heure », par semaine.

Espèces (*)	Positivité ou négativité des recherches		Adultes capturés de mai 1948 à janvier 1940	Pourcentage
	Larves et Adultes			
Anopheles gambiæ Giles. . . .	+	+	1.289	83,4
» *funestus* Giles . . .	+	+	220	14,2
» *rufipes* Gough . . .	+	+	23	1,4
» *pretoriensis* Theobald .	+	+	8	0,5
» *nili* Theobald . . .	0	+	4	0,25
» *maculipalpis* Giles . .	+	0		
» *coustani* Laveran. . .	+ (env. de Bobo)			

(*) Les dénominations sont celles adoptées par Evans, dans son ouvrage *Mosquitoes of the Ethiopian region*, Londres, 1938.

En dehors de la période d'hivernage les gîtes larvaires anophéliens se situent pour leur quasi-totalité le long d'un petit cours d'eau traversant la ville, appelé « marigot central ». Ce marigot dont le débit est constamment régularisé par les sources, coule en terrain encaissé. Dans la plus grande partie de son parcours, il est peu profond, dépourvu de végétation aquatique importante, et largement ensoleillé.

Nous passons en revue les espèces énumérées, en faisant part à propos de chacune d'elles de quelques observations. Il n'est pas question ici de décrire tous les gîtes, tous les refuges où peuvent se rencontrer ces espèces à l'état adulte ou larvaire, ni même d'envisager succinctement les particularités écologiques qui les caractérisent.

1° *Anopheles gambiæ*. — A Bobo cette espèce prédomine largement sur toutes les autres, en tous lieux et à tous moments de l'année. Sa pullulation et sa prédominance sont maxima au plus fort de l'hivernage. Cela se comprend aisément, puisque *A. gambiæ* est pratiquement la seule espèce à se développer dans les flaques d'eau de pluie.

Il nous paraît inutile d'insister sur le caractère ubiquitaire extraordinaire de ses larves. « Il est plus facile de définir les types d'eau dans lequel *Gambiæ* ne se rencontre pas que de dresser la liste de ceux qu'il choisira » (Symes, 1941).

A Bobo, comme dans toutes les autres villes de l'A. O. F., les gîtes idéaux de l'*A. gambiæ* sont ceux dont la production est liée à l'activité de l'homme, ceux qui se créent lorsque l'homme transforme le terrain qu'il occupe : travaux de terrassement et de maçonnerie, débroussement et désherbage, jardinage, adduction d'eau, etc... *A. gambiæ* suit l'homme à la trace. Tout terrain nouvellement conquis par l'homme est envahi par l'*A. gambiæ*. Le terme de « gîtes de civilisation » (Médecin Lieutenant-Colonel Bernet) s'applique tout à fait aux gîtes de cette espèce.

Si l'*A. gambiæ* est le moustique citadin et anthropophile par excel-

lence (*), il ne s'ensuit pas que sous sa forme adulte, cette espèce se tienne au contact de l'homme — dans les lieux fréquentés par celui-ci d'une façon stricte et permanente. A ce point de vue l'*A. gambiæ* n'est pas un moustique franchement domestique. Ses refuges, autres que les lieux habités sont multiples dans lesquels il semble pouvoir passer la plus grande partie de sa vie. Ce fait ne doit pas être perdu de vue lorsqu'on se propose de lutter contre l'*A. gambiæ*, sous sa forme adulte, par le moyen des insecticides.

2° *Anopheles funestus.* — Le pourcentage de capture de l'*A. funestus* (14 o/o) est assez élevé. Et si l'on est en droit de penser que l'*A. gambiæ* est le vecteur principal de paludisme à Bobo, on ne saurait, *a priori*, considérer le rôle de l'*A. funestus* comme négligeable.

Les adultes de cette espèce se capturent à tous moments de l'année, aussi bien dans les quartiers périphériques que dans ceux situés au centre de la ville, près du marigot, aussi bien dans les habitations européennes, que dans les cases africaines. Sa pullulation apparaît maxima à la fin de l'hivernage et au début de la saison sèche.

Les gîtes à *A. funestus* sont assez difficiles à mettre en évidence. Sans doute les larves se rencontrent-elles dans les eaux dites naturelles, pourvues de végétation. Mais elles n'y forment jamais de colonies nombreuses, à la manière de l'*A. gambiæ* ; dispersées sur toute l'étendue de la collection d'eau, au sein de la végétation aquatique, elles disparaissent à la moindre alerte. Aussi ces larves échappent-elles souvent aux investigations.

Par ailleurs, il est curieux de constater qu'on peut capturer des adultes de l'*A. funestus*, d'une façon régulière, dans les habitations se trouvant fort éloignées (1 km.) de tout gîte naturel, et ce, en pleine saison sèche. Il semble que ces adultes, malgré leur petite taille sont capables de voler à de grandes distances de leurs gîtes.

3° *Anopheles rufipes.* — Il n'est pas une espèce rare. On le capture toute l'année, dans tous les types d'habitation. Toutefois il paraît surtout fréquent en fin d'hivernage et au début de la saison sèche (20 exemplaires ont été capturés d'octobre à janvier, 3 seulement de mai à septembre).

Les larves ont été récoltées en divers points du marigot central dans des petits diverticules, dépendant du courant principal, ou dans des flaques résultant d'émergences : collections peu profondes, en général limpides et ensoleillées, avec ou sans végétation.

4° *Anopheles pretoriensis.* — Moins fréquent que l'*A. rufipes*. Les larves ont été mises en évidence le long du marigot central, dans de petites excavations à fond rocheux contenant de l'eau de source.

5° *Anopheles maculipalpis.* — Nous avons reconnu la présence de ses larves dans des gîtes semblables à ceux de *An. rufipes*. Les adultes n'ont pas été rencontrés.

Les 3 espèces : *An. rufipes*, *An. pretoriensis*, *An. maculipalpis*, espèces très proches l'une de l'autre au point de vue morphologique (groupe *Neocellia* du sous-genre *Myzomyia*) sont loin d'être rares dans la région de Bobo. On peut les détecter dans maints cours d'eau permanents ou semi-permanents irriguant cette région : elles se développent

(*) Comparativement aux autres espèces.

soit sur leurs bords, en eau semi-stagnante, soit dans des flaques plus ou moins isolées du courant principal, flaques qui, suivant les cas, sont vouées à un asséchement progressif ou demeurent entretenues par les eaux d'infiltration.

La nature de ces gîtes est assez variée. En effet, les larves de ces 3 espèces ne se montrent pas très exigeantes vis-à-vis de la nature du terrain (sable, argile, roche compacte), de la qualité de l'eau (claire ou bourbeuse). Ces gîtes peuvent être ensoleillés ou ombragés, pourvus ou dépourvus de végétation aquatique, etc...

6° *Anopheles nili*. — 4 adultes (3 femelles, 1 mâle) ont été capturés dans des locaux d'habitation, pendant l'hivernage.

7° *Anopheles coustani*. — Cette espèce n'a pas été rencontrée à Bobo. Ses larves se trouvent aux environs immédiats de la ville, dans des gîtes « naturels » de diverses sortes : bords de ruisseaux ombragés, marécages herbeux ensoleillés.

Bobo-Dioulasso.

ÉTUDES SUR L'ANOPHÉLISME EN A. O. F.

I. — SOUDAN FRANÇAIS

A. — Bamako

Par M. HOLSTEIN (*)

Introduction.

Les notes qui suivent sont le résultat d'une tournée effectuée en octobre 1948 à Bamako. Les chiffres et pourcentages divers dont elles font état n'ont donc qu'une valeur relative, une étude complète de l'anophélisme en un point donné devant être menée une année entière. Cependant le mois d'octobre étant à Bamako un mois encore pluvieux, de transition entre l'hivernage et la saison sèche, nous avons pensé que les résultats enregistrés au cours de nos recherches pouvaient être appliqués à l'ensemble de la saison des pluies, l'aspect et le nombre des gîtes d'une part et la densité anophélienne d'autre part ne se modifiant à peu près pas de juin à octobre.

Ces notes ne sont qu'un résumé d'un travail d'ensemble destiné à paraître ultérieurement et comprenant, avec leur distribution, la description systématique et biologique des Anophèles de la Fédération Aofienne, une large part de ce travail étant réservée à *Anopheles gambiæ*, au sujet duquel les résultats de nos premières recherches sont, par ailleurs, en cours de publication.

(*) Séance du 6 juillet 1949.

Espèces rencontrées a Bamako

I. — Sous-genre *Anopheles* Christophers, 1915.
Groupe *Anopheles* Root, 1923 :
Série B. *Myzorhynchus* Edwards, 1932.
Anopheles (A.) coustani Laveran, 1900.
A. (A.) coustani var. *ziemanni* Grünberg, 1902.

II. — Sous-genre *Myzomyia* Christophers, 1915.
Groupe *Myzomyia* Christophers, 1924 :
Anopheles (M.) funestus Giles, 1900.
Groupe *Pyretophorus* Edwards, 1932 :
Anopheles (M.) gambiæ Giles, 1902.
Groupe *Neocellia* Christophers, 1924 :
Anopheles (M.) rufipes Gough, 1910.
A. (M.) rufipes var. *ingrami* Edwards, 1929.
Groupe *Cellia* Christophers, 1924 :
Anopheles (M) pharœnsis Theobald, 1901.

Nous n'avons pas trouvé, tant à l'état larvaire qu'à l'état imaginal : *Anopheles (M.) nili* Theobald, 1904.
Anopheles (M.) squamosus Theobald, 1901.

A. (M.) gambiæ est le plus abondant des Anophèles récoltés. Il représente 66,32 o/o de la faune anophélienne totale, suivi par *A. (M.) funestus* avec 29,46 o/o, puis viennent :

Rufipes	1,88 o/o
R. var. *ingrami*	1,44 »
Coustani	0,72 »
Pharœnsis	0,18 »

A. (M.) rufipes v. *ingrami* représente 47,6 o/o des *rufipes* totaux, *A. (A.) coustani* v. *ziemanni* représente 14 o/o des *coustani* totaux.

Variations

I. — *A. gambiæ.*

Nous avons trouvé un certain nombre de femelles de *A. gambiæ* (3,7 o/o des *gambiæ* femelles récoltées) qui présentent les palpes quadrimaculés, considérés pendant longtemps comme le seul caractère permettant de différencier les adultes de *A. gambiæ* et *A. gambiæ* var. *melas*. L'absence de gîtes saumâtres à Bamako permet d'écarter l'hypothèse de la présence de *melas* dans cette ville et invalide définitivement ce caractère.

Sur 50 hypopygium mâles examinés nous avons, sur deux exemplaires, noté que le club (= processus spatulé) d'une des deux harpagones était dédoublé (fig. 1). Cela provient probablement du fait qu'il est constitué par deux pièces étroitement accolées que le montage entre lame et lamelle dissocie difficilement. Ce fait nous a paru intéressant à signaler, d'autant plus que nous avons pu voir la même disposition sur un exemplaire de *A. funestus*.

II. — *A. rufipes.*

Quelques exemplaires de cet Anophèle présentent une variation dans l'ornementation des tarses postérieurs : le tarse III montre un anneau noir à sa base, très étroit, et la macule pâle de l'extrémité distale du tarse II est extrêmement réduite (fig. 2, *c*). Cette disposition est intermédiaire entre l'ornementation de *rufipes* type (fig. 2, *a*) et celle de *rufipes* var. *ingrami* (fig. 2, *b*).

Refuges adultes et exophilie. — Ces points de la biologie des Anophèles ont été bien étudiés par Sautet et Marneffe. Nous ne ferons que confirmer leurs études, en ajoutant quelques détails. Dans les cases, il faut noter une position particulière de *A. gambiæ* qui, accroché par ses pattes antérieures et moyennes, se trouve absolument perpendiculaire aux faces inférieures des tables, chaises, taras, et adopte une position identique dans les toiles d'araignées. *A. gambiæ* a été trouvé en abondance sur les vêtements, quelle que soit leur couleur, sur les objets de cuir, sur des bouteilles au sol, sur des tas d'arachides. Dans une case européenne il a été récolté sous le rebord de la baignoire, à la face inférieure du lavabo et un exemplaire a été capturé sur un miroir. Au Corps de garde de la Base aérienne, des captures nombreuses ont été faites tant sur les montants du ratelier d'armes que sur les canons et les crosses des fusils.

Les captures hors des habitations humaines ont été faites dans des fours indigènes désaffectés, un lavoir inutilisé depuis longtemps, une case européenne inhabitée, un garage désaffecté et dans l'automobile (sous les ailes, dans le moteur) qu'il abritait, dans un ancien clapier. Dans tous ces refuges, *A. gambiæ* (77 o/o) était associé à *A. funestus* (17 o/o) et *A. rufipes* (6 o/o), et les mâles étaient en plus grand nombre que les femelles (celles-ci la plupart du temps non gorgées) :

71 o/o de mâles pour *gambiæ*,

63 o/o de mâles pour *funestus*.

Les mesures de température pratiquées, dans ces refuges, à 7, 11 et 18 heures, donnent les chiffres extrêmes de 24 et 32.

Indice maxillaire. — Pratiqué systématiquement sur toutes les femelles capturées, l'indice maxillaire de Roubaud nous a permis de confirmer des observations faites précédemment sur des *A. gambiæ* de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta) et de Bouake (Côte d'Ivoire) dont nous avions étudié l'armement maxillaire, et de distinguer ainsi deux variétés de cet Anophèle (une publication est en cours à ce sujet dans le *Bulletin Médical de l'A. O. F.*) :

une variété paucidentée à indice maxillaire moyen de 13,5, les nombres extrêmes de dents étant de 10 et 16 ;

une variété multidentée à indice maxillaire moyen de 15, les nombres extrêmes de dents étant de 12 à 19.

Pour *Anopheles funestus*, l'indice maxillaire moyen est de 12,5, avec nombres extrêmes de dents de 10 et 15.

Gîtes larvaires. — Les principaux gîtes larvaires examinés sont les suivants :

Marais et grandes flaques de dépression du Niger. — La végétation verticale est abondante et non limitée aux seuls bords des gîtes, elle est souvent accompagnée par une riche végétation de mousses et algues. La population culicidienne est abondante et la faune anophélienne représentée par : *A. gambiæ* et *A. funestus* en grande abondance, *A. rufipes* en moindre quantité. Les dépressions formées, en bordure du Niger, par l'installation de terrains de culture, présentent tant par leur flore que par leur faune, un aspect sensiblement identique.

Bords du Farako, du Soknafi, du Ballasouko. — Suivant que l'on s'adresse à des anses et aux bords pourvus ou dépourvus de végétation, on trouve soit *A. gambiæ* associé à *A. funestus* soit *A. gambiæ* seul. En outre quelques *A. coustani* ont été récoltés dans les anses à végétation abondante. Comme partout ailleurs, la récolte de larves de *funestus* est difficile, la moindre vibration se communiquant au gîte les faisant disparaître pour plusieurs minutes au fond de l'eau. En outre, contrairement à *A. gambiæ*, dont les larves se voient très facilement à la surface de l'eau, les larves de *funestus* sont le plus souvent dissimulées dans les algues et mousses encombrant le gîte.

Les flaques d'émergence sur tables de grès ou latérite, que nous avons examinées sur les bords du Soknafi, quoique très chargées en fer qui donne à l'eau une couleur accusée de rouille, nous ont donné du *gambiæ* en abondance.

Un gîte extrêmement riche en *A. gambiæ*, et fournissant également *A. funestus* et *A. coustani*, est constitué par le champ de *Pistia stratiotes* (« laitue d'eau ») situé sur l'emplacement des trous à Banco de N'Golonina et alimenté par le Niger. La densité anophélienne est considérable, permettant la capture de plusieurs centaines de larves et nymphes en une heure, et les Anophèles sont associés à une petite Mansonie très agressive pour l'homme (non encore identifiée).

Enfin des larves de *gambiæ* ont été trouvées dans les canaux d'évacuation des eaux de pluie, des drains et canaux d'irrigation soit en fonctionnement soit en voie d'achèvement, les ornières de

charroi aux bords des routes et, gîtes classiques et extrêmement riches, les flaques de pluie et les empreintes de pieds et de pas d'animaux particulièrement sur sol argileux retenant les eaux des précipitations.

Dans aucun des gîtes cités nous n'avons pu mettre en évidence la présence de larves d'*A. pharœnsis*.

Différentes mesures du pH ont été effectuées. Toutes les eaux examinées se sont montrées acides, le point le plus proche de la neutralité a été pH = 6,8.

Résumé

Les espèces anophéliennes récoltées à Bamako au mois d'octobre 1948 sont les suivantes :

A. coustani, *A. coustani* var. *ziemanni* (non encore signalé de la ville de Bamako), *A. funestus*, *A. gambiæ* (dont 3,7 o/o des femelles présentent les palpes quadrimaculés), *A. rufipes*, *A. rufipes* var. *ingrami* (non encore signalé du Soudan) et *A. pharœnsis*.

Quelques détails sont donnés sur les variations morphologiques des adultes, les refuges et l'exophilie, l'indice maxillaire de *A. gambiæ* et *A. funestus* ainsi que sur les gîtes larvaires.

Bibliographie

Evans (A. M.). — *Mosquitoes of the Ethiopian Region*. II. Anophelini, adults and early stages. British Museum, London, 1938, 417 pp.

Joyeux (Ch.), Sicé (A.), Sautet (J.). — Note préliminaire sur l'anophélisme au Soudan français. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, XXXII, nº 6, pp. 616-617.

Sautet (J.). — Quelques détails sur l'anophélisme au Soudan français. *Médecine tropicale*, 1942, II, nº 1 (janv.), p. 21.

Sautet (J.), Marneffe (H.). — Notes sur le paludisme, la bilharziose intestinale, les teignes, etc..., au Soudan français. *Médecine tropicale*, 1943, III, nº 5 (sept.-oct.), pp. 343-367.

Senevet (G.), Ethes (Y.). — Quelques Anophèles du Soudan français. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, XXXII, nº 5, pp. 509-511.

Section Paludisme du Service d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie de l'A. O. F. (Bobo-Dioulasso).

SUR LA TOXICITÉ DES INSECTICIDES DE CONTACT

Par J. BRISOU (*)

Dans une communication parue ici tout récemment (1), MM. Ph. Decourt, R. Dupoux et A. Pelloux attirent l'attention sur la toxicité des insecticides de contact dont on fait maintenant un très large emploi. M. Deschiens, au cours de la discussion, signale que les services d'hygiène de Seine-et-Oise durent discuter avec le syndicat des pêcheurs à la ligne s'opposant à un projet de désinsectisation du grand canal de Versailles. Cette opposition aux hygiénistes ne semble pas justifiée ; aucune raison technique ne permet de l'approuver.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'observation pouvant faire craindre le moindre incident consécutif à l'emploi des insecticides de contact. Nous nous permettons d'appuyer cette opinion sur 4 ans 1/2 d'expérience et sur l'avis d'un grand nombre d'auteurs. Les études faites par les laboratoires anglo-saxons depuis 1944 répondent dans l'ensemble aux souhaits exprimés par M. Ph. Decourt et ses collaborateurs. Les doses toxiques sont évaluées en L. D. 50 : doses susceptibles de tuer au moins 50 o/o des animaux soumis aux expériences. Les deux tableaux suivants que nous retirons d'un travail de G. R. Cameron (2) résument les résultats obtenus avec le D.D.T. et le Gammexane et permettent les calculs proposés par les auteurs français.

« En conclusion, dit Cameron, l'on peut dire que, bien que le D.D.T. puisse provoquer des symptômes toxiques et la mort si on en abuse, il y a une grande marge de sécurité dans son emploi comme insecticide. Avec de faibles concentrations (0,5 à 1 o/o) il n'y a pas de raison de prévoir aucun danger pour l'homme, même en cas d'exposition prolongée. »

Les cas d'intoxication que l'on a çà et là signalés sont beaucoup plus le fait des solvants que du soluté. Entre la dose toxique du D.D.T. ou de l'hexachlorocyclohexane et la dose insecticide, il existe une telle marge de sécurité que les précautions sont pratiquement inutiles.

Dans les services que nous avons surveillés en Tunisie, les ouvriers ont manipulé pendant des mois des quantités très importantes des deux insecticides en solution dans les hydrocarbures, en émulsions dans l'eau, ou en poudre à 5 et 10 o/o. Aucun de nos

(*) Séance du 11 mai 1949.

TABLEAU I

Valeurs de la L. D. 50 pour les doses uniques de D.D.T.

Auteurs	Voies d'administration	Animal	Solvant	L. D. 50 (mg./kg)
WOODARD, NELSON et CALVERY (1944).	Orale.	Souris.	Huile de grains.	448
	»	Rat.	»	180
	»	Cobaye.	»	562
	»	Lapin.	»	400
	»	Poule.	»	300
SMITH et STOHLMAN (1944).	Stomacale.	Rat.	Huile d'olive.	150
	»	Lapin.	»	300
	»	Chat.	»	300
CAMERON et BURGESS (1945).	Stomacale.	Rat.	Huile de vaseline.	800
	»	Cobaye.	»	400
	»	Lapin.	»	300
DRAIZE, NELSON et CALVERY (1944).	Cutanée.	Lapin.	Huile de grains.	940
	»	Lapin.	Phtalate de diméthyle.	2.830
	»	Lapin.	Phtalate de dibutyle.	2.350
CAMERON et BURGESS (1945).	Cutanée.	Rat.	Ether.	3 000
	»	Cobaye.	Pétrole.	1.000
	»	Lapin.	Phtalate de diméthyle et de dibutyle.	300
WOODARD, NELSON et CALVERY (1944).	Intramusculaire, intrapéritonéale, sous-cutanée.	Mêmes animaux que dans les expériences par voie orale.	Huile de grains.	Doses plus élevées que par voie orale, mais action irrégulière.
CAMERON et BURGESS.	Sous-cutanée.	Rat.	Huile de vaseline.	1.500
	»	Cobaye.	»	900
	»	Lapin.	»	250

hommes n'a présenté le moindre trouble. Les quantités de produits pulvérisées sur les bateaux, dans les maisons, les casernements, les cercles, cuisines, réfectoires, sur les marais, atteignaient 4 à 5 tonnes par saison. Un des manipulateurs a préparé plus de 1.000 litres de solution de D.D.T. à 8 o/o dans le pétrole et le xylol en chauffant les produits au bain-marie à + 80° C. Cet

TABLEAU II

Valeurs de la L. D. 50 pour les doses uniques de Gammexane (isomère γ pur) (CAMERON et BURGESS, inédit).

Voie d'administration	Animal	Solvant	L. D. 50 (mg./kg)
Orale.	Rat.	Huile de vaseline.	200
»	Cobaye.	»	100
»	Lapin.	»	200
Cutanée.	Souris.	Acétone.	300
»	Rat.	»	500
»	Cobaye.	»	40
»	Lapin.	»	300
Sous-cutanée.	Rat.	Huile de vaseline.	50
»	Cobaye.	»	100
»	Lapin.	»	75

homme de 48 ans ne prenait aucune précaution particulière ; il manipulait à mains nues et sans masque ; il n'a jamais accusé d'autres malaises que des céphalées passagères très compréhensibles, dues aux émanations d'hydrocarbures. Il n'a jamais présenté aucun stigmate sanguin d'intoxication.

Les ouvriers affectés au service de pulvérisation portaient le masque lorsqu'ils travaillaient dans des locaux mal aérés ou trop exigus (intérieurs des navires, chambres de faible cubage, etc...). Leur formule sanguine, régulièrement suivie n'a jamais offert le moindre déséquilibre.

Quant aux animaux et surtout la faune aquatique, il suffit de reprendre ce que nous en avons déjà dit ici-même avec A. CASTET et R. AUTHMAN (3) en 1948. Dans les oueds, marécages, et réservoirs traités régulièrement tous les mois avec des poudres à 5 o/o de D.D.T. il n'a jamais été rencontré aucun animal mort en dehors des larves de surface. Les poissons (*Gambusia* en particulier), les reptiles et les batraciens étaient tout aussi nombreux après les traitements qu'avant notre intervention. Les vastes marais recevaient cependant des quantités importantes de larvicides répandues par avion volant à basse altitude. Au cours de nos prospections faites avec le plus de minutie possible, nous n'avons jamais rencontré un cadavre de vertébré.

Au laboratoire on peut vérifier que toute la microfaune venant en surface est tuée par les larvicides de contact, mais que les vertébrés comme les grenouilles et leurs têtards ne souffrent aucunement des doses larvicides normales. De toutes jeunes grenouilles

(Discoglossus pictus et *Rana agilis)* meurent au bout de 5 jours après un contact permanent avec des doses considérables de poudre larvicide à 5 o/o (10 à 20 fois supérieures aux doses antilarvaires). Une grenouille adulte *(R. argilis)* a vécu plus de 2 mois dans une véritable boue de « Gyron » à 5 o/o de D.D.T.

L'hexachlorocyclohexane est par contre beaucoup plus nuisible à la faune aquatique. A la dose larvicide ou à des concentrations très peu supérieures à celle-ci il tue en 48 heures des têtards de *Rana agilis*. Pour cette raison nous avons toujours donné la préférence aux poudres larvicides ayant le D.D.T. pour produit de base (4). Tous les puits d'eau de boisson, tous les abreuvoirs de la région Ferryville-Tindja-Bizerte sont traités depuis 2 ans avec des larvicides au D.D.T. On n'a encore jamais entendu parler du moindre incident.

Tous les pays faisant usage des insecticides de contact bénéficient d'une chute impressionnante de la courbe de morbidité. Cette chute atteint 90 o/o pour certaines maladies endémiques comme le paludisme, certaines rickettsioses, etc... (4). Les services d'hygiène ont donc le devoir de répandre les produits mis à l'heure actuelle à leur disposition par l'industrie. Certains conseils de prudence peuvent être pris en considération ; cela va de soi. La variété des produits permet du reste d'en faire un choix judicieux. Leur innocuité pour l'homme et les grands animaux est suffisamment établie pour affirmer que les précautions à prendre sont très minimes. Agriculteurs, éleveurs, n'ont rien à redouter des insecticides de contact s'ils savent en faire un usage spécifique, raisonnable, rationnel ; le rendement des cultures et des élevages sera au contraire très supérieur à ce qu'il était avant les traitements.

Ainsi donc la médecine humaine, la médecine vétérinaire et l'agriculture peuvent par une action combinée améliorer l'hygiène, l'habitabilité et le rendement économique d'une région grâce à des produits remarquables, rigoureusement inoffensifs, à la condition d'en faire un usage opportun dans le temps (4) et de les répandre à des doses seulement insecticides qui ne dépassent pas 1 g. à 1 g. 50 par mètre carré.

(Ecole de Santé Navale, Bordeaux).

Bibliographie

1. Decourt (Ph.), Dupoux (D.) et Pelloux (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, p. 33.
2. Cameron (G. R.). — *Bull. Medic. Brit.*, Série française, 1947, 1, p. 783.

3. Brisou (J.), Castet (A.) et Authman (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, p. 485.
4. Brisou (J.). — *Rev. Med. Nav.*, 1948, **3**, p. 347.

Discussion.

R. Deschiens se range aux conclusions de M. Brisou d'ailleurs conformes aux conclusions du Congrès International de Médecine Tropicale et du Paludisme de Washington en 1948, mais insiste sur la nécessité de limiter aux doses insecticides de 1 à 2 g. par mètre carré. Dans les *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie* (1949, t. XXVII, p. 18) Edmond Sergent et ses collaborateurs ont montré, en effet, que le poudrage dense de petits mammifères (rats, souris, chats) par le D.D.T. peut déterminer, chez eux, des accidents d'intoxication grave et même mortelle.

J. Courdurier. — J'ai eu l'occasion, en septembre 1948, de visiter le Centre de préparation des solutions de D.D.T. (Solution de D.D.T. pur dans du fuel-oil, avec addition d'un solvant, en général du Triton X. 100), de la Fondation Rockefeller, à Cagliari (Sardaigne). Aucun cas d'intoxication n'a été constaté parmi le personnel de ce centre où l'on prépare chaque mois, depuis 2 ans, plusieurs tonnes de solution d'insecticides.

Pour répondre aux allégations de bergers sardes qui prétendaient avoir constaté des cas d'empoisonnements dans leurs troupeaux après ingestion d'eaux des mares traitées avec du D.D.T., le Service Vétérinaire de la Sardaigne et la Fondation Rockefeller ont procédé à une expérimentation sur des moutons.

On a fait ingérer à plusieurs de ces animaux de la solution de D.D.T. Aucun symptôme pathologique n'a été constaté chez eux.

J'ai pu voir ces moutons en cours d'expérience et constater leur parfait état de santé. Une enquête a d'ailleurs permis d'établir que les cas d'empoisonnements étaient survenus dans des troupeaux qui avaient bu de l'eau polluée par du suc d'Euphorbe, plante très commune dans le pays.

MÉMOIRES

LA FIÈVRE RÉCURRENTE A TIQUES DE MADAGASCAR. HISTORIQUE. ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Par R. NÉEL, M. PAYET et C. GONNET (*)

Bien que, parmi les fièvres récurrentes à tiques, la fièvre récurrente malgache soit certainement la plus anciennement connue, ce qui frappe au premier abord c'est la rareté des travaux qui lui ont été consacrés.

Relations anciennes

Quand on relit la relation de voyage et de captivité à Madagascar de R. Drury (1702-1720), on y trouve un court passage, retrouvé par M. Fontoynont, dans lequel il est fait allusion à une maladie longue et sévère, immunisante, transmise par un insecte piqueur (1).

R. Drury s'exprime en ces termes :

« ... Au bout de quelques heures, nous arrivâmes sur les bords d'une très large rivière, du nom de Mernee (Mania), où nous trouvâmes une ville habitée par des hommes d'une race différente.

Rer Vove (Ravovy) donna l'ordre que l'on nettoyât pour lui, avec le plus grand soin, une des maisons de ces Virzimbers (Vazimba), c'est le nom sous lequel on les désigne, et que l'on enlevât tout le mobilier (!). Quant à nous, il nous fallut nous débrouiller comme nous pûmes. Il y a fort peu de Sa calauvors (Sakalava) qui consentent à séjourner dans les maisons des Virzimbers, par crainte d'un insecte semblable à la tique des vaches, qui se rencontre fréquemment sur le bétail et que l'on appelle « Porronpongee » (Poroponjy ?); cet insecte ne se trouve que chez les Virzimbers qui l'élèvent à dessein pour que les Saccalauvors n'entrent point dans leurs maisons, car, comme jusque tout récemment, ils n'avaient pas de gouvernement et par conséquent personne pour les protéger, quand ils se fixèrent dans cet endroit, leurs voisins prirent l'habitude de pénétrer dans leurs maisons, d'y prendre tout ce qui leur convenait et abuser d'eux grossièrement, jusqu'au moment où le roi qui les protège aujourd'hui mit fin, sur leurs réclamations, à cet état de choses. Or, les gens qui sont mordus par les « Porronpongee » en sont malades pendant 6 semaines à 2 mois : ces insectes s'attachent à la peau ou même se glissent en dessous, mais, une fois qu'on a été mordu et malade, on n'a plus à les redouter et on n'en est plus jamais incommodé par la suite, si nombreux qu'ils soient... »

(*) Séance du 8 juin 1949.

Précisons que la région dont parle R. Drury est située sur la côte Ouest de l'île entre Morondava et Maintirano.

La lecture de ce texte appelle quelques commentaires :

— tout d'abord, les Virzimbers se défendaient contre leurs encombrants voisins d'une façon tout à fait originale et on peut les considérer comme des précurseurs de la guerre bactériologique;

— ensuite le roi Rer Vove avait su discerner la seule mesure de protection efficace contre la maladie des « tiques », en l'occurrence la pratique de l'hygiène de l'habitation;

— enfin, il est fait allusion, à côté de la tique, à un autre insecte qui paraît être la puce chique, dont l'importation à Madagascar, comme le fait observer Lamoureux (2) ne serait donc pas de date récente.

Quel a été le rôle de la fièvre récurrente dans la morbidité de l'expédition de Madagascar de 1895?

Il est impossible de répondre à cette question.

Mais Lemure (3) rapporte, pour ne citer que ce seul chiffre, que sur un total de 18.000 hommes, « Tous » furent « malades ». L'expédition séjourna pendant cinq mois dans la région située entre Majunga et Maevatanana, centre géographique de la fièvre récurrente, dans des conditions hygiéniques désastreuses, en proie aux fatigues et aux privations. Si la fièvre récurrente n'a pas pu être incriminée comme un des facteurs de cette morbidité élevée, le premier travail publié décrivant l'existence de spirochètes dans les fièvres récurrentes sporadiques datant de 1904 (4), elle n'en a pas moins dû jouer un rôle non négligeable.

Hypothèse vraisemblable, car Suldey, en 1916 (5), observe que les troupes Sénégalaises, en manœuvre dans la même région, payent un très lourd tribut à la fièvre récurrente.

A la fin du XIX^e^ siècle, Prince, en mission dans la région de Majunga, rapporte que les indigènes reprochent au « Koumanga » (arbre de la famille des légumineuses ou *Erytrophleum couminga* Baillon), de donner cette « Fièvre de l'Ouest », au moment de la floraison, arbre dont par ailleurs les propriétés toxiques sont bien connues (6). Il est assez curieux de constater, comme nous l'a signalé M. Poisson, que l'aire de répartition géographique du « Koumanga » semble coïncider à peu près avec celle de l'*Ornithodorus moubata*.

Les travaux modernes

Ce fut Thézé, qui, en 1911 (7), eut l'occasion d'observer chez un enfant, venu de Marovoay à Tananarive pour y suivre le traitement antirabique à l'Institut Pasteur, le premier cas authentique de fièvre récurrente, avec confirmation bactériologique.

En 1912 et 1913, Lamoureux (8, 9 et 10) en rapporte 26 nouveaux cas, en provenance de Morondava et de différents points de la côte Ouest avoisinant Majunga.

Entre temps, cet auteur identifie *Ornithodorus moubata* sur des exemplaires d'Acariens, en provenance de Mitsinjo (2), identification confirmée par Chatton et Roubaud.

Suldey, en 1916 (5), donne quelques précisions sur les connaissances indigènes concernant l'ornithodore ou « Kongon'Morima ». Il étudie aussi la formule leucocytaire et les altérations sanguines au cours de la maladie, faisant auparavant un bref résumé de l'allure clinique de la maladie (11).

Poisson et Decary, en 1930 (12), étudient l'aire de répartition d'*Ornithodorus moubata* dans l'île.

Depuis cette date, la fièvre récurrente malgache n'a fait l'objet d'aucune publication.

Blanchard, en 1939 (13), passant en revue les particularités de la pathologie malgache, n'y fait pas allusion.

Dans les rapports sur les maladies endémiques, épidémiques et sociales dans les colonies françaises, de 1928 à 1939 (14), quand il est signalé des cas de fièvre récurrente à Madagascar, ceux-ci sont en général en petit nombre et parfois signalés dans des régions très éloignées du foyer actuellement connu (?). Pratiquement on ne peut tenir compte de ces chiffres en l'absence de toutes précisions bactériologiques, cliniques et épidémiologiques, et en particulier en déduire une répartition géographique large de l'affection, débordant son cadre actuel. Pour notre part, en effet les quatre malades que nous avons pu suivre à Tananarive en 1948, ont été contaminés dans la région de Soalala, gros foyer, semble-t-il, de fièvre récurrente.

Par contre, dans les tableaux statistiques sur la situation sanitaire de l'Empire français, il est signalé respectivement :

20, 19, 48, 13 et 12 cas de 1941 à 1945 (15).

Ces chiffres sont certainement inférieurs à la réalité.

Comment expliquer les contradictions précédentes ?

Un passage d'une note inédite de Colobert (16) nous éclaire sur ce point :

« ... Ainsi depuis 1935, 7 cas, en dehors des 3 que nous rapportons, ont été diagnostiqués et traités à l'hôpital de Majunga. D'après ce chiffre, la maladie semble rare. A la vérité, elle est certainement beaucoup plus fréquente.

Si les différents médecins, qui ont passé à Majunga depuis 1936, s'accordent à admettre son existence, ils sont d'accord aussi pour noter que son aspect clinique est assez mal connu, que le diagnostic en est difficile dans un pays à forte endémicité palustre, que tous les cas observés sont

étrangers à la ville même... Ils semblent hésiter à l'affirmer sur des cas précis. Cette position est affirmée dans une phrase du rapport annuel de 1943 : « La fièvre récurrente existe, mais la preuve bactériologique est difficile à obtenir. Deux fois des spirochètes ont été vus dans des frottis de sang. Ces deux examens ne nous ont pas paru suffisants pour poser avec certitude un diagnostic ». Les archives de la pharmacie, pour cette période de 12 ans, signalent 31 observations de spirochètes trouvés fortuitement dans des gouttes épaisses ou des frottis envoyés pour recherche d'hématozoaires. »

Il semble donc bien que les travaux de Thézé, Lamoureux et Suldey aient été perdus de vue, travaux qui, sans souligner l'importance de l'atteinte méningée, forment malgré tout une excellente mise au point de la spirochétose malgache du point de vue clinique.

Etat de la question a la lecture des travaux précédents

Les travaux de Thézé, Lamoureux et Sudley permettent donc de résumer ainsi les connaissances acquises sur la fièvre récurrente malgache :

1° *Cliniquement :* on observe :

— un début souvent brutal, parfois avec frisson;

— au cours des accès une fièvre plus ou moins élevée, pouvant dépasser 40°, s'accompagnant de prostration plus ou moins accentuée, de céphalées et algies diverses parfois très violentes et de constipation;

— une atteinte du foie et de la rate, qui sont douloureux et souvent hypertrophiés ;

— un pronostic bénin, bien que certaines formes soient sévères et à évolution longue, le nombre des accès variant de 1 à 7;

— comme complication, Suldey (5) signale l'iritis, légère, peu fréquente. Il est ainsi un des tous premiers auteurs à avoir attiré l'attention sur les complications oculaires de cette affection;

— l'inconstance et l'irrégularité des symptômes rendent indispensable la recherche des spirochètes dans le sang au cours des accès, mais si les parasites peuvent se retrouver dans le sang au cours des accès, cette mise en évidence est toujours laborieuse; ils sont, en général, en petit nombre, exceptionnels ou rares et seulement dans quelques cas assez nombreux ou nombreux.

C'est en somme la symptomatologie classique de toute fièvre récurrente à tiques, qui, dans son ensemble, est identique quel qu'en soit le type. Il y manque cependant la description des accidents qui traduisent le neurotropisme du spirochète : aucune étude du L. C.-R. n'ayant été faite et aucune forme nerveuse n'étant signalée, bien que sous sa forme mineure l'atteinte méningée soit parfaitement reconnaissable dans la description précédente.

2° *Expérimentalement :* contentons-nous de reproduire intégralement le résultat des trois inoculations expérimentales qui ont été tentées :

Thézé écrit (7) : « ... J'ai pu cependant infecter temporairement deux rats par inoculation sous la peau de 2 cm³ de sang. Les parasites ont existé en assez grand nombre dans le sang périphérique des rats les 2e et 3e jours après l'inoculation. Ils n'ont jamais reparu depuis. »

Lamoureux de son côté constate (8) : « ... Souris : l'inoculation intrapéritonéale de 1 cm³ de sang pris dans la veine le 1er jour, a été positive après 3 jours.

Lapin : l'inoculation dans les mêmes conditions a été négative pendant 15 jours d'observation. »

Ces expériences parcellaires et sans passages en série ne permettent pas de tirer une conclusion quelconque quant à la nature du virus en cause.

3° *Epidémiologiquement :* Lamoureux (2), puis Suldey (5) retrouvent dans l'aire géographique de la maladie des *Ornithodorus moubata*, la fièvre se déclarant dans les 5 à 8 jours qui suivent la piqûre par les tiques. Mais Sudley ajoute : « Ce sont là des faits presque expérimentaux ».

D'après Poisson et Decary (17), *Ornithodorus moubata* se retrouve dans un vaste quadrilatère, dont la superficie représente le 1/8 de l'île, limité d'un côté par la côte Ouest, de l'autre par une ligne brisée Majunga, Maevatanana, Morondava, aire de dispersion qui correspond à l'aire de répartition géographique de la maladie.

Conclusion a tirer des travaux précédents

Si par suite, le rapprochement avec la « Tick-fever » était logique, et Thézé, Lamoureux et Suldey en ont émis l'hypothèse, affirmer l'identité absolue des deux maladies demandaient néanmoins quelques recherches complémentaires, peut-être d'ailleurs d'un intérêt secondaire

Or, E. Brumpt (18) n'hésite pas à conclure à l'existence à Madagascar de la fièvre récurrente à *Spirochæta duttoni,* tandis que Sicé et Joyeux se contentent de la ranger objectivement dans le vaste groupe des fièvres à tiques (19).

Le Dantec (20) en donne les raisons :

« ... Thézé, « écrit-il », a signalé 1 cas de fièvre récurrente à Madagascar en 1911, Lamoureux a étudié 3 cas de la même maladie en 1912 et 26 en 1913. Les foyers seraient situés sur la côte Ouest de Madagascar. On constate en même temps la présence d'*Ornithodorus moubata*. Il est donc probable que la fièvre récurrente malgache se rattache à la Tick-fever d'Afrique. »

Le Dantec se range à l'opinion de Lamoureux (10) qui termine ainsi son exposé sur la fièvre récurrente malgache, fait à la Société des Sciences médicales de Madagascar en 1913 :

« ... Des recherches complémentaires seraient nécessaires pour savoir si la fièvre récurrente de Madagascar est due au même virus que celui de la Tick-fever d'Afrique et aussi pour localiser les foyers de la maladie et déterminer l'importance de l'infection dans chacun d'eux. »

Les données récentes

Nous avons pensé qu'il serait d'un certain intérêt de continuer l'étude de la fièvre récurrente malgache et de réaliser, même après 36 ans, le vœu émis par Lamoureux.

Quelques malades, contaminés dans la région de Majunga et venus se faire traiter à Tananarive, nous ont permis, non pas de résoudre le problème posé par la fièvre récurrente malgache, ce qui serait impossible, mais d'en préciser quelques aspects (21).

1° Le virus récurrent malgache se comporte comme les autres virus récurrents à tiques quant à son neurotropisme humain (22).

Nous avons en effet observé le premier cas de forme méningée malgache typique. Le syndrome méningé clinique s'est installé vers le 30e jour environ d'une forme sévère, qui comprit 6 récurrences, et ce, malgré une arsénothérapie et une pénicillothérapie intenses. Les altérations du L. C. R. étaient classiques :

960 cellules au millimètre cube, avec lymphocytose prédominante.
Albumine : 0 g. 80.
B.-W. (Debains) et Kahn : négatifs.
Benjoin colloïdal : 00000 22222 00000 0.
Spirochètes : recherche négative.
Inoculation à la souris positive.

Dans un autre cas, entre la 3e et 4e récurrence, et en l'absence de tous signes cliniques, le L. C.-R. montra les altérations suivantes :

240 cellules au millimètre cube, avec lymphocytose prédominante.
Albumine : 0 g. 60.
Benjoin colloïdal : 00210 22220 00000 0.
B.-W. (Debains) et Kahn : négatifs.
Inoculation à la souris négative.

2° Les complications oculaires de la fièvre récurrente semblent être assez fréquentes.

Deux malades ont présenté une irido-cyclite récurrentielle, caractérisée par :

— une apparition tardive au 15e et 20e jour de la maladie, malgré l'institution d'un traitement arsenical ;

— des exsudats discrets sans synéchies ;

— une chute de l'acuité visuelle, avec restitution intégrale de la vision.

3° La pénicillothérapie reste sans effet sur l'évolution de la maladie.

En raison de leur évacuation secondaire sur Tananarive, cette thérapeutique, instituée tardivement vers le 25e jour, chez deux malades, à raison de 400.000 unités par jour, avec une dose totale de 2 millions dans chaque cas, non seulement n'empêcha pas l'évolution normale de l'affection (6 récurrences) dans les deux cas, mais encore s'avéra impuissante à prévenir l'installation d'un syndrome méningé sévère, insuccès en accord avec les essais expérimentaux (23-24).

4° Chez un malade, vacciné au T. A. B. D. T., nous avons eu la surprise de constater une ascension passagère des agglutinines flagellaires.

Des séro-diagnostics en série (avec hémoculture négative) furent pratiqués : les taux observés furent les suivants :

Eberth O, Para AH, Para CH, *Proteus* OX_{19} : négatifs.

6e jour de la maladie, Eberth H : 1/800 ; Para BH : 1/400.
12e jour de la maladie, Eberth H : 1/3.200 ; Para BH : 1/800.
21e jour de la maladie, Eberth H : 1/12.000 ; Para BH : 1/800.
42e jour de la maladie, Eberth H : 1/3.200 ; Para BH : 1/1.600.

Il serait intéressant de rechercher s'il ne s'agit là que d'une simple coïncidence inexplicable, où, si, comme au cours du typhus murin, certains malades vaccinés présentent une montée passagère de leurs agglutinines de type H, les agglutinines du type O restant négatives.

5° L'étude, encore incomplète, mais en cours d'achèvement, de deux souches de spirochètes isolées, l'une à partir du sang, l'autre à partir du L. C.-R., permet cependant de considérer que le spirochète malgache se comporte expérimentalement comme un virus du groupe pathogène pour les souris et rats blancs, qui en sont les animaux réactifs, et non comme un virus du groupe pathogène pour le cobaye, beaucoup moins sensible à l'infection expérimentale (25). Le compte rendu de ces expériences fera plus tard l'objet d'une communication spéciale, quand elles seront terminées.

Dès maintenant, on peut affirmer que la souris blanche adulte est l'animal de choix pour l'isolement, l'étude et l'entretien des souches. Le rat blanc adulte, bien que sensible, paraît d'une réceptivité moins égale et fait une maladie apparente plus difficile à sui-

vre. Le neurotropisme pour ces deux espèces est important : jusqu'à présent 157e jour pour la souris.

Un point important paraît acquis : c'est le comportement du virus vis-à-vis des rongeurs nouveau-nés.

Si le cobaye nouveau-né a fait jusqu'ici une infection atténuée, par contre rats et souris nouveau-nés font toujours des infections plus intenses que les mêmes espèces adultes, chez lesquelles notamment nous n'avons jusqu'à présent observé aucune mortalité. En voici les caractéristiques :

Souris blanche nouveau-née : période d'incubation 1 à 6 jours.

Durée de la maladie apparente : jusqu'à 35 jours.

Richesse en spirochètes : variable suivant la dose virulente inoculée.

Mortalité : 14 o/o avec une souche et 100 o/o avec la deuxième.

Rat blanc nouveau-né : période d'incubation : 1 à 10 jours.

Durée de la maladie apparente : 8 à 25 jours.

Richesse en spirochètes : toujours énorme (incomptables), même avec des doses virulentes minimes.

Mortalité : 100 o/o quelque soit la souche.

En résumé nous avons observé trois formes d'infection :

a) une forme bénigne, non mortelle, purement sanguine, comparable à celle de l'espèce adulte et qui n'a été observé que chez la souris nouveau-née ;

b) une forme mortelle, à évolution subaiguë jusqu'à présent, caractérisée par : un amaigrissement progressif pouvant aller jusqu'à la cachexie, et parfois une anémie intense. Observée avec les deux espèces, chez la souris les spirochètes peuvent rester toujours en petit nombre tandis que chez le rat, même si la dose infectante est minime, les spirochètes sont toujours très nombreux ou incomptables. A l'autopsie aucune lésion macroscopique visible en dehors d'une rate parfois moyennement hypertrophiée ;

c) une forme mortelle à évolution aiguë, avec spirochètes innombrables, sans signes cliniques, ni lésions autopsiques. Elle n'a été rencontrée jusqu'à présent que chez le rat.

A l'inverse de ce qui se passe donc chez les animaux adultes, le rat nouveau-né est bien plus sensible que la souris nouveau-née.

Le comportement sur rongeurs nouveau-nés du spirochète malgache est donc différent de celui de *Spirochæta microti* et de *Spirochæta persica* (25/4). Nous n'avons pu le comparer avec celui de *Spirochæta duttoni*, n'ayant trouvé aucune publication traitant de ce point particulier.

6° Nous ne pourrons affirmer l'identité du spirochète malgache avec *Spirochæta duttoni* que lorsque nous aurons retrouvé le virus

chez la tique vectrice, probablement *Ornithodorus moubata*.

Trois lots d'*Ornithodorus moubata*, en provenance d'Antsalova et de Maevatanana ont été dans ce but inoculés, après broyage à la souris. Les résultats en ont été négatifs. L'identification de ces Ornithodores a été confirmée par MM. Paulian et Doucet, de la Recherche Scientifique de Madagascar, que nous remercions de leur amabilité.

Conclusion

Nous avons complété partiellement les connaissances acquises sur la fièvre récurrente malgache en montrant qu'elle se comporte comme les autres fièvres récurrentes à tiques en ce qui concerne le neurotropisme du virus pour l'homme et aussi sa prédisposition à donner des complications oculaires. Le comportement expérimental du spirochète vis-à-vis des rongeurs nouveau-nés, rats, souris et cobayes, présente un grand intérêt.

Le virus semble se comporter expérimentalement comme un *Spirochæta duttoni*, mais la preuve n'est pas encore faite de sa transmission par *Ornithodorus moubata*.

En plus de ce point important qui reste à établir et fait l'objet de recherches en cours, il faudrait étudier la répartition actuelle d'*Ornithodorus moubata*, Colobert signalant en effet que la maladie remonterait jusqu'à Port-Bergé et existerait même à Dzaoudzi (Comores).

Enfin il ne faut pas oublier que le ou les réservoirs de virus sont encore inconnus.

Institut Pasteur de Tananarive.
Hôpital Befalatanana (Tananarive).

Bibliographie

1. Grandidier (A.) et Grandidier (G.). — Collection des ouvrages anciens concernant Madagascar, t. IV. *Les Aventures de* Robert Drury *pendant ses quinze années de captivité à Madagascar et son second voyage dans cette île* (1701-1717 et 1719-1720). Paris, Comité de Madagascar, 1906, p. 340.
2. Lamoureux (A.). — Présence d'*Ornithodorus moubata* dans un foyer de fièvre récurrente à la côte Ouest de Madagascar. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1913, VI, p. 146.
3. Lemure (L.). — *Madagascar. L'expédition au point de vue médical et hygiénique. L'acclimatement et la colonisation*. Paris, Baillière et fils, 1896.
4. Cook (A. R.). — Repasing fever in Uganda. *Journ. of tropic. Med.*, 1904, VII, p. 24. Dans *Bull. Inst. Past.*, 1904, II, p. 361.

5. Suldey (E. W.). — La fièvre récurrente malgache. Origine. Mode de propagation. Extension. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1916, IX, p. 668.
6. *Une mission dans l'Ambango, le Milanja et le Boeni. Notes. Reconnaissances et explorations*, 1898, II, 3e vol, p. 319.
7. Thézé (J.). — Un cas de fièvre récurrente observé à Madagascar. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1911, IV, p. 509.
8. Lamoureux (A.). — Trois cas de fièvre récurrente observés sur la côte Ouest de Madagascar. Inoculation positive à la souris. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1912, V, p. 268.
9. Lamoureux (A.). — La fièvre récurrente à Madagascar. Conditions cliniques. Le spirochète dans l'organisme humain. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1913, VI, p. 253.
10. Lamoureux (A.). — A. s. de la présence de la fièvre récurrente à la côte Ouest de Madagascar. *Soc. des Sciences Méd. de Madagascar*. Séance du 10 avril 1913.
11. Suldey (E. W.). — Evolution de la formule leucocytaire et altérations sanguines dans la fièvre récurrente. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1920, XIII, p. 63.
12. Poisson et Decary. — Répartition géographique de l'*Ornithodorus moubata* à Madagascar. *Soc. des Sciences méd. de Madagascar*. Séance du 16 octobre 1930.
13. Blanchard (M.). — Quelques particularités de la pathologie à Madagascar. *Les Grandes endémies tropicales*, 1939, XI, p. 5.
14. Maladies transmissibles (Les) observées dans les colonies françaises et territoires sous mandats. Années 1928 à 1939. *Annales de Médecine et Pharmacie coloniales*. Ministère des Colonies.
15. *Situation sanitaire de l'Empire français. Tableaux statistiques 1941 à 1945*. Direction du Service de Santé colonial. Ministère de la France d'Outre-mer.
16. Colobert (L. E. M.). — A propos de trois cas de fièvre récurrente traités à l'Hôpital de Majunga. Note inédite, 1946.
17. Poisson et Decxry. — Répartition géographique de l'*Ornithodorus moubata* à Madagascar. *Soc. des Sciences méd. de Madagascar*. Séance du 16 octobre 1930.
18. Brumpt (E.). — *Précis de parasitologie*. Masson, 1936, p. 117 et 122.
19. Joyeux (Ch.) et Sicé (A.). — *Précis de Médecine coloniale*. Masson, 1937.
20. Le Dantec. — *Précis de Pathologie exotique*, Doin, 1929.
21. Société des Sciences médicales de Madagascar. Séance du 8 mars 1949.
Néel (R.). — Historique de la fièvre récurrente de Madagascar.
Payet (M.), Néel (R.) et Randriambelo. — Deux cas de fièvres récurrentes.
Gonnet (C.) et Néel (R.). — Complications oculaires de la fièvre récurrente à Madagascar.
Néel (R.) et Payet (M.). — Premières recherches expérimentales sur la fièvre récurrente de Madagascar.
Néel (R.) et Floch (F.). — Fièvre récurrente malgache et séro-diagnostic de Félix.
22. Voir notamment : H. Boiron. — Contribution au diagnostic et au traitement de la fièvre récurrente à *Spirochæta duttoni* dans

l'agglomération de Dakar. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1947, 73, p. 49.

23. Eagle (H.), Magnuson (H. J.) et Musselman (A.). — Penicillin in relapsing fever in mice and rats. *Publ. Health Rep.*, 1944, 59, p. 583.
Analysé dans *Bull. Institut Pasteur*, 1945, 43, p. 205.

24. Levaditi (C.) et Waismann (A.). — La pénicilline dans l'infection récurrentielle. *C. R. de la Société de Biologie*, 1945, 129, p. 478.

25. Principaux travaux consultés :
Nicolle (Ch.) et Anderson (Ch.). — Etude comparative de quelques virus récurrents pathogènes pour l'homme. *Arch. I. P. Tunis*, 1927, XVI, p. 123.
Delpy (L.) et Rafyi (A.). — Sur la fièvre récurrente sporadique en Iran. *Annales de parasitologie humaine et comparée*, 1939, XVII, p. 45.
Brumpt (E.) et Brumpt (C.). — *Annales de parasitologie humaine et comparée*, 1939, XVII, p. 287.
Balthazard (M.), Mofidi (C.) et Bahmanyar (M.). — Essai de reclassement de certains spirochètes récurrents. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1948, XLI, p. 398.

SUR UNE NOUVELLE TRYPANOSOMIASE HUMAINE AMÉRICAINE

Par H. FLOCH et E. ABONNENC (*)

Dans une note intitulée *Nouvelle trypanosomiase humaine de la région tropicale produite par le* Trypanosoma rangeli (1), Pifano démontre, par la culture et par l'épreuve du xénodiagnostic, la présence au Vénézuela, dans le sang de plusieurs enfants et dans celui de quatre chiens, d'un flagellé qu'il nomme *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920.

Cet auteur ne peut donner encore aucun détail sur la symptomatologie de la « nouvelle affection » ni sur le pouvoir pathogène de l'agent étiologique.

Qu'est-ce que *T. rangeli* Tejera, 1920 et sous quelles formes le connaît-on ?

T. rangeli est un flagellé provenant du tube digestif de *Rhodnius prolixus* naturellement infectés. Décrit par Tejera (2) en 1920, il a été observé, par cet auteur, tantôt à l'état pur, tantôt associé à *S. cruzi*.

Rey Matiz (3) examinant en Colombie 247 *R. prolixus* en trou-

(*) Séance du 8 juin 1949.

vait 29 naturellement infectés par *T. rangeli*, 54 par *T. rangeli* et *S. cruzi* associés, et 28 par seulement *S. cruzi*.

Plus récemment Pifano (4), sur 150 *R. prolixus* examinés, observait 30 infections naturelles pures à *T. rangeli* et 16 infections naturelles mixtes à *T. rangeli* et *S. cruzi*.

T. rangeli Tejera est connu chez l'invertébré sous les formes *leishmania*, *crithidia* et *trypanosoma*. Les inoculations pratiquées par Tejera d'une part et Pifano d'autre part, ces dernières sur des cobayes, des jeunes souris, des rats blancs, des ratons blancs, des rats gris, des lézards, des poulets et sur un chat, ont été négatives et la forme sanguicole de ce flagellé n'a pu être obtenue.

Sur quelles données se base donc Pifano pour rapporter à *T. rangeli* Tejera les divers flagellés, autres que *S. cruzi*, qu'il a obtenus de ses malades ou qu'il a étudiés ?

Romeo De Leon, en 1936, ayant rencontré dans le sang de jeunes enfants du Guatemala un trypanosome différent de *S. cruzi*, le nomma *T. guatemalense* en 1946 (5). Dans la même région il trouva des *R. prolixus* naturellement infectés par un flagellé semblable à *T. rangeli* Tejera.

Se basant sur ces faits, Mayer et Pifano soutinrent l'opinion *(XII^e Conférence Sanitaire Panaméricaine)* que *T. guatemalense* est la forme sanguicole de *T. rangeli* Tejera.

Plus tard Pifano isolait, par culture de sang, une souche pure d'un flagellé (qu'il nomme *T. rangeli* en se basant sur la morphologie des formes de culture) chez un malade ayant présenté 10 ans auparavant un xénodiagnostic positif à *S. cruzi* (diagnostic de Torrealba). C'est son premier cas de *trypanosomiase* à *T. rangeli*.

Il démontrait ensuite l'existence de la maladie chez 5 enfants soumis à l'épreuve du xénodiagnostic ; il obtenait comme résultats 2 infections pures d'un flagellé comparable à *T. rangeli* et 3 infections mixtes à ce même flagellé et à *S. cruzi*. Ces enfants provenaient de chaumières où l'on avait observé un indice élevé d'infection naturelle de *R. prolixus* par *T. rangeli* Tejera.

Il cite encore 5 autres cas humains (2 à infection pure et 3 à infection mixte) provenant de chaumières analogues aux précédentes ; il ne dit pas pour ces derniers le procédé d'examen (direct ou xénodiagnostic ?).

D'autre part, examinant des chiens commensaux des mêmes demeures, Pifano en trouve 3 présentant une infection mixte et le quatrième une infection pure. Pour un seul des chiens, l'auteur précise le mode d'examen (examen direct du sang, hémoculture, xénodiagnostic).

Dias et Torrealba de leur côté (6), découvrant des formes évolu-

tives d'un flagellé ressemblant au *T. rangeli* Tejera, associées à un schizotrypanosome qui leur paraît différent de *S. cruzi*, chez des *R. prolixus* alimentés sur un homme atteint de maladie de Chagas, suggèrent l'hypothèse que ces deux formes appartiennent à un même schizotrypanosome pathogène pour l'homme et qui serait *T. rangeli* dont certaines formes chez l'invertébré seraient inconstantes et apparaîtraient dans des circonstances non déterminées.

Pifano considère le cas de ces auteurs comme une infection mixte par *T. rangeli* et *S. cruzi*.

Toujours est-il que Pifano se base pour affirmer que les flagellés qu'il a rencontrés sont bien *T. rangeli* Tejera :

1° Sur le fait que, dans le sang de plusieurs enfants malades habitant au Guatemala une zone où *R. prolixus* est naturellement infecté par *T. rangeli* Tejera, De Leon a rencontré un trypanosome (*T. guatemalense*) différent de *S. cruzi*.

2° Sur le fait que, dans les mêmes lieux où des malades ont présenté des xénodiagnostics positifs à un trypanosome de morphologie comparable à celle de *T. rangeli* Tejera, on a trouvé des Triatomidés naturellement infectés par un flagellé analogue.

3° Sur la morphologie d'un trypanosome différent de *S. cruzi* trouvé dans le sang d'un chien vivant dans une demeure où l'on rencontre des *R. prolixus* infectés naturellement par *S. cruzi* et *T. rangeli* Tejera. Ce trypanosome était comparable à *T. guatemalense*.

4° Sur le fait que la morphologie des flagellés obtenus par culture du sang des malades est analogue à celle de *T. rangeli* Tejera.

Peut-on admettre sans autre discussion que le trypanosome de De Leon, *T. guatemalense* correspond à la forme sanguicole de *T. rangeli* Tejera (ce qui est d'ailleurs l'opinion de De Leon) et que le trypanosome rencontré par Pifano dans le sang d'un chien correspond aussi à cette même forme ?

Les éléments de comparaison de ces deux flagellés sont très réduits ; Montenegro (7) donne une excellente microphoto d'un seul trypanosome sanguicole de 42 μ 7 de long, d'un enfant de El Conacaste (microphoto communiquée par De Leon), que l'on peut mesurer et sur laquelle on peut se baser pour établir l'indice nucléaire (1,4).

Pifano (1) également ne donne les mensurations et la microphoto que d'un seul parasite. L'indice nucléaire est de 1,8 mais la longueur totale (41 μ) qu'il indique ne correspond pas à la somme des longueurs partielles du flagellé : 6 + 12 + 10 + 7.

Nous étudions d'autre part en Guyane française plusieurs souches de trypanosomes du sang des singes et d'autres mammifères, qui sont susceptibles d'évoluer dans le tube digestif de triatomidés hématophages.

Si les formes sanguicoles d'une souche donnée ont une morphologie relativement constante chez le même hôte, il n'en est pas toujours ainsi des formes de l'invertébré qui peuvent présenter de grandes variations morphologiques, selon l'âge de l'infection de l'insecte notamment.

Nous avons décrit en 1941 et en 1942 (8), les formes sanguicoles et métacycliques de *T. myrmecophagæ* hôte du sang d'un édenté (*M. tridactyla*) et plus tard les formes métacycliques d'un trypanosome de singe (9) et d'un trypanosome d'une sarigue (10). Tous ces flagellés étaient bien différents de *S. cruzi*.

Plus récemment nous avons trouvé, par examen direct, dans le sang d'un singe (*Cebus II*) un trypanosome ayant une morphologie analogue à celle de *T. myrmecophagæ* et à celle de *T. guatemalense*. Le xénodiagnostic pratiqué sur l'animal naturellement infecté nous a permis d'obtenir les formes de l'invertébré que nous avons décrites. Ces formes sont comparables à celles de *T. myrmecophagæ* et à celles de *T. rangeli* Tejera. L'inoculation des déjections infectées aux animaux de laboratoire a donné, chez le cobaye, chez le rat blanc et chez la sarigue, une infection inapparente décelée, par xénodiagnostic, respectivement 3, 4 et 5 mois après l'inoculation (11).

Si l'on compare *T. myrmecophagæ* hôte du sang du fourmilier avec le trypanosome du sang de notre *Cebus II*, on constate une différence assez marquée dans la longueur des deux parasites et dans leurs indices nucléaires ; tandis que les formes de l'invertébré du premier, celles du second ainsi que celles obtenues également par xénodiagnostic d'un autre singe (*Cebus n° 7*) et d'une sarigue naturellement infectés, sont, en général, de morphologie comparable à celle de *T. rangeli* Tejera.

Il faut signaler aussi que les formes métacycliques d'une même souche, ce fut le cas pour le trypanosome du *Cebus II*, peuvent, après plusieurs passages chez le mammifère, varier en longueur.

Il est donc difficile, d'affirmer l'identité d'un trypanosome sur la seule morphologie des formes de l'invertébré, comme il est difficile d'admettre qu'un trypanosome sanguicole se rapporte à une forme de l'invertébré si l'on n'a pas obtenu cette forme par xénodiagnostic. C'est le cas de *T. guatemalense*.

L'exemple de *T. conorrhini* (12) qui, dans le sang du vertébré se présente sous la forme d'un long trypanosome à blépharoplaste

punctiforme et chez l'hôte invertébré rappelle morphologiquement le *S. cruzi*, doit rester présent à l'esprit lorsqu'il s'agit d'identifier un trypanosome.

Ce même flagellé, sous sa forme sanguicole, peut aussi d'ailleurs présenter des variations morphologiques non négligeables. Morishita (13) note en effet des différences dans la longueur de chacune des parties du parasite, du 1er au 8e jour. Ces variations affectent le rapport PN/NA. Dias et Campos Seabra, de leur côté (14), notent des variations de la longueur totale de *T. conorrhini* selon l'hôte chez lequel il évolue.

Remarquons que Dias et Pifano (15) se basent sur des différences morphologiques et biologiques peu marquées pour séparer divers schizotrypanosomes. Ils considèrent notamment comme appartenant à des groupes différents *S. phyllostomæ* et *S. cruzi* comme *S.* de *P. hastatus* et *S.* de *P. elongatum*. Ces différences sont pour nous insuffisantes pour distinguer en autant d'espèces ces schizotrypanosomes (16-17). Il nous paraît difficile d'être à la fois très peu exigeant pour, d'une part, séparer entre elles les espèces de schizotrypanosomes et, d'autre part, admettre l'identité des trypanosomes que nous étudions plus particulièrement aujourd'hui.

*
* *

Conclusions. — Il ne nous semble pas que l'on puisse, actuellement, affirmer que tous les trypanosomes rencontrés chez les *R. prolixus* naturellement infectés et ayant une morphologie comparable à celle de *T. rangeli* Tejera se rapportent à cette espèce.

Il nous semble aussi prématuré d'établir définitivement la synonymie de trypanosomes sanguicoles tels que *T. guatemalense*, *T. myrmecophagæ*, *T. rangeli* Pifano et *T.* du *Cebus H* entre eux et avec *T. rangeli* Tejera, parce qu'ils présentent des affinités morphologiques dans le sang ou chez l'invertébré.

Les caractères biologiques sont à considérer pour ces trypanosomes comme ils le sont pour les schizotrypanosomes. Nous avons vu que *T. rangeli* Tejera et *T. rangeli* Pifano ne sont pas inoculables aux animaux de laboratoire tandis que nous avons obtenu chez le cobaye, chez le rat blanc et la sarigue, l'évolution du *T.* du *Cebus H*, par exemple.

Il reste possible que *T. guatemalense* et que *T. myrmecophagæ* soient synonymes de *T. rangeli* Tejera ; s'il en était bien ainsi, Tejera aurait décrit *T. rangeli* chez l'invertébré en 1920, nous-mêmes chez le vertébré en 1941 et De Leon et Montenegro chez l'homme en 1943.

Bibliographie

(1) Pifano (F.). — Nouvelle trypanosomiase humaine de la région néotropicale produite par le *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1948, XLI (11-12), pp. 71-680.

(2) Tejera (E.). — Un nouveau flagellé de *Rhodnius prolixus ; Trypanosoma* (ou *Crithidia rangeli*) n. sp. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1920, XIII, p. 527.

(3) Rey Matiz (H.). — Observaciones sobre Trypanosomas en Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*, Bogota, 1941, vol. **10**, n° 1, p. 25.

(4) Pifano (F.), Martin Mayer, Rafael Medina et Henrique Benaim Pinto. — Primera comprobacion de *Trypanosoma rangeli* en el organismo humano porel cultivo de sangre periferica. *Arch. Venez. Patol. Trop. Parasit. Med.*, 1948, vol. **1** (1), pp. 1-311.

(5) De Leon (R.). — *Contribucion al estudio de la enfermedad de Chagas en Guatemala*. Primer Congresso Interamericano de Medicina de Rio de Janeiro, sept. 1946, 10 p.

(6) Dias (E) et Torrealba (J. F.). — Verificaçao de flagelados semelhantes ao *Trypanosoma rangeli* de Tejera en *Rhodnius prolixus* alimentados en caso de Doença de Chagas Venezuela. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1944, **39** (3), pp. 265-281.

(7) Montenegro (M. L.). — Contribucion al estudio de la trypanosomiasis americana o enfermedad de Chagas. Tesis de Doctorado en Medicina. Trabajo de la Direction de Sanidad Publica, 1943. Guatemala.

(8) Floch (H.), De Lajudie (P.) et Abonnenc (E.). — Un trypanosome d'un édenté *Myrmecophaga tridactyla* susceptible d'évoluer dans le tube digestif de *Rhodnius prolixus*. Public. n° 25, de l'Institut Pasteur de la Guyane française, octobre 1941.

(9) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Trypanosomes évoluant dans le tube digestif de *R. prolixus*. Public. n° 54 de l'Institut Pasteur de la Guyane française, octobre 1942.

(10) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Trypanosome de *D. marsupialis* dont les formes métacycliques chez *R. prolixus* et *T. rubrofasciata* ressemblent à celles de *T. myrmecophagæ*. Publication n° 171 de l'Institut Pasteur de la Guyane française, avril 1948.

(11) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Sur un trypanosome et un schizotrypanosome de singe évoluant chez les triatomidés et inoculables aux animaux de laboratoire ; leurs rapports avec *T. rangeli* Tejera, 1920. Public. n° 187 de l'Institut Pasteur de la Guyane française, mars 1949.

(12) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Sur *Trypanosoma conorrhini* et sa présence à Cayenne. Public. n° 181 de l'Institut Pasteur de la Guyane française, novembre 1948.

(13) Morishita (K.). — An Experimental Study on the life history and biology of *Trypanosoma conorrhini* (Donovan), occuring in the alimentary tract of *Triatoma rubrofasciata* (De Geer) in Formosa. *Jap. Jour. Zool.*, 1935, **16** (3), pp. 459-546.

(14) Dias (E.) et Campos Seabra (C. A.). — Sobre *Trypanosoma conorrhini* hemoparasito do rato transmitido pelo *Triatoma rubro-*

fasciata. Presença do vector infectado na cidade do Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1943, 39 (3), pp. 301-329.

(15) Dias (E.) et Pifano (F.). — Estudo experimental de un *Schizotrypanum* do morçego *Hemiderma perspicillatum* da Venezuela. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1941, 36 (1), pp. 78-79.

(16) Floch (H.), De Lajudie (P.) et Abonnenc (E.). — Schizotrypanosomes des chéiroptères en Guyane française. L'indice nucléaire moyen. Public. n° 51 de l'Institut Pasteur de la Guyane, août 1942.

(17) Floch (H.) et De Lajudie (P.). — Schizotrypanosomiase humaine et schizotrypanosomes. Public. n° 67 de l'Institut Pasteur de la Guyane, août 1943.

SUR L'EMPLOI DU PARA (2-4-DIAMINO-3-TRIAZINYL-6-) ARSINO-OXYDE PAR LA VOIE INTRAVEINEUSE DANS LE TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE (*)

Par J. CECCALDI, E. TRINQUIER, A. PELLISSIER et H. ARNOULT (**)

Première note : Produit employé à la dose de 3/10 mg./kg.

Le 3177 RP a déjà été utilisé par deux d'entre nous (1), par voie digestive, dans le traitement de la maladie du Sommeil.

Son emploi par voie intraveineuse a été entrepris ici même en juin 1947 avec le lot JR 083 et les renseignements suivants : produit stérile en ampoules de 1 cm³ contenant 5 mg. de produit actif en solution dans le propylène glycol anhydre et dont la toxicité s'établit ainsi :

Souris voie sous-cutanée : 1 mg. 5/20 g. = une survie sur 10; 1 mg. 1/20 g. = 3 survies sur 10.

Lapin voie intraveineuse : 1 cg./kg. = mort en 14 jours; 2 cg./kg. = mort en 24 heures.

Nous avons essayé le produit aux doses de 1/10 de mgr./kg. le premier jour, 2/10 le deuxième jour et 3/10 les jours suivants, la durée complète de la cure étant de 7 jours. Le poids de nos malades n'excédant pas 50 à 51 kg. 500 la dose maxima injectée en une fois a été de 15 mgr. soit 3 cm³ du produit.

Nous avons traité ainsi douze malades dont quatre en période lymphatico-sanguine trois au stade de réaction méningée et cinq en période de méningo-encéphalite.

(*) Séance du 11 mai 1949.

(**) Produit préparé par les Laboratoires Rhône-Poulenc sous le n° 3177 RP.

Dans tous les cas, le médicament a été bien toléré et les malades nous ont seulement signalé une légère sensation de chaleur passagère au niveau du cou et de la tête au moment de l'injection. Pour éviter l'action sclérosante du propylène glycol au niveau des veines, nous avons dilué le produit de moitié dans l'eau physiologique au moment même de l'injection et de la sorte nos injections n'ont déterminé aucun incident. La disparition des trypanosomes ne s'est jamais accompagnée chez nos malades de phénomènes généraux et aucune poussée thermique en particulier ne fut observée dans les quelques heures qui suivirent les injections. Il n'y eut pas de diminution de poids mais bien au contraire une tendance à l'augmentation chez tous. En somme, le produit s'est avéré inoffensif aux doses où nous l'avons employé.

Signalons cependant que chez deux malades le traitement a été marqué au début par l'apparition d'une albumine urinaire très passagère survenant après la 1re injection et disparaissant aux 3e et 4e jours malgré la poursuite du traitement; nous pensons qu'il s'agit là d'une albuminurie secondaire consécutive vraisemblablement à la lyse rapide des trypanosomes.

Notons enfin que deux autres malades (4699 et 4817) atteints de méningo-encéphalite ont présenté des troubles oculaires au cours du traitement à la tryparsamide institué longtemps après la cure de 3177 RP (plus d'un an après chez l'un (malade 4699) et 3 mois après chez l'autre (malade 4817). Il est évidemment malaisé dans ces cas, en raison du manque d'un examen du fond de l'œil au dépistage, puis avant médication ou à l'occasion de celle-ci, d'établir avec certitude la part qui revient dans les lésions du nerf optique à la maladie elle-même, au 3177 RP ou à la tryparsamide.

Sous l'influence du produit la disparition des trypanosomes a été très rapide.

Parmi nos douze malades, six avaient à la fois des trypanosomes dans les ganglions et dans le sang, deux en avaient seulement dans le sang et quatre seulement dans les ganglions.

Chez les huit malades qui avaient des trypanosomes dans le sang, trois les ont vus disparaître en moins de 15 minutes et cinq en moins de 30 minutes.

Dans les ganglions, la disparition des trypanosomes a été moins rapide et sur nos dix malades ayant des trypanosomes dans les ganglions, deux les ont vus disparaître en 15 minutes, cinq en 30 et trois en 45 minutes.

Les ganglions diminuent sensiblement de volume dès le lendemain de la médication, les petits disparaissent rapidement et les gros diminuent de volume et se sclérosent.

Parallèlement tous nos malades ont accusé une amélioration nette de leurs symptômes.

Nos résultats concernent des malades actuellement suivis durant des délais compris entre 3 et 20 mois dont voici les observations :

A. — *Action thérapeutique du produit chez les malades à la période lymphatico-sanguine.*

Obs. I. — *Malade F. 4.695*, dépistage le 14-6-47 : 39 kg. 600, Gl = + T, (*) GE = + T, 3/C = + T, G = O, L. C.-R. = 2-0,20-OT.
Benjoin colloïdal = normal.
Traité par 3177 RP du 19-6 au 25-6-1947.
Contrôles après traitement : 7-7-47 : Gl = OT, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,20-OT.
Benjoin colloïdal normal.
15-8-47 : Gl = OT, GE. = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,35-OT.
31-10-47 : Gl et Sg = OT, L. C.-R. = 0-0,20-OT.
30-1-48 : Gl et Sg = OT, L. C.-R. = 0-0,20-OT.
24-5-48 : Sg = OT, L. C.-R. = 2-0,20-OT.
8-10-48 : 51 kg., 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.
Benjoin : 000.000.210.000.000.0.
Délai d'observation : 15 mois.

Obs. II. — *Malade 4.813*, dépistage le 20-2-48 : 52 kg. 600, Gl = + T, GE = OT, 3/C = OT, Gaté = négatif, L. C.-R. = 5-0,22-OT.
Benjoin colloïdal = normal.
Contrôles après traitement :
3-3-48 : Gl = OT, GE = OT, 3/C = OT.
3-3 au 16-3-48 examens de sang journaliers (GE) = négatifs.
Le 17-3-48 : Gl et Sg = OT.
7-4-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,22-OT.
15-5-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,20-OT.
20-8-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT.
19-11-48 : 53 kg. 600, Sg = OT, Gaté = O, L. C.-R. = 2-0,20-OT.
Délai d'observation : 8 mois et 17 jours.

Obs. III. — *Malade 4 815*, dépistage le 27-2-48 : 51 kg. 600, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, G = O, L. C.-R. = 1-0,25-OT.
Traité par 3177 RP du 28-2 au 5-3-48.
Contrôles après traitement :
Du 6-3 au 17-3-48 : examens de sang négatifs.
17-3-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,18-OT.
14-4-48 : Gl et Sg = OT.
2-8-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,20-OT.
3-1-49 : 50 kg. 250, Sg = OT, Gaté = O, L. C.-R. = 2-0,18-OT.
Benjoin : 000.012.210.000.000.0.
Délai d'observation : 10 mois.

(*) Gl = Ganglions, G = gaté, Sg = Sang, 3/C = Triple centrifugation sanguine, GE = Goutte épaisse sang.

B. — *Malades au stade de réaction méningée.*

Obs. IV. — *Malade 4.693*, dépistage le 11-6-47 : 37 kg. 350, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, G = + T, L. C.-R. = *12-0,25-OT.*
Benjoin colloïdal = 011.000.000.000.000.0.
Traité par 3177 RP du 14-6 au 20-6-47.
Contrôles après traitement.
30-6-47 : Gl = OT, GE = OT, 3/C = OT, G = 0, L. C.-R. = 55-0-45-OT.
15-7-47 : Gl et Sg = OT, G = 0, L. C.-R. = 5-0,30-OT.
Benjoin colloïdal = 0122.222.221.000.000. B. W. L. C.-R. = négatif.
28-11-48 : Gl et Sg = OT, G = 0, L. C.-R. = 3-0,15-OT.
2-4-48 : Gl et Sg = OT, G = 0, L. C.-R. = 7-0,25-OT.
8-10-48 : 44 kg. 150, 3/C = OT, Gaté négatif, L. C.-R. = *4-0,22-OT.*
Benjoin = 0000002100000000.
Délai d'observation : 15 mois.

Obs. V. — *Malade 4694*, dépistage le *11-6-47* : 44 kg. 450, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, G = +, L. C.-R. = 14-0,25-OT.
Benjoin colloïdal = 0002100000000000.
Traité par 3177 RP du 14-6 au 20-6-1947.
Contrôle après traitement :
7-7-47 : Gl et Sg = OT, G = 0, L. C.-R. = 25-0,25-OT.
Benjoin normal :
18-8-47 : Gl et Sg = OT, G = 0, L. C.-R. = 23-0,25-OT.
Benjoin colloïdal = 0112122220000000.
10-10-47 : Gl et Sg = OT, G = 0, L. C.-R. = *20-0,25-OT.*
Un traitement à la tryparsamide est alors institué du 17-10-47 au 9-1-48 et le contrôle de fin de traitement du 16-1-48 s'établit ainsi : 3/C = OT, G = 0, L. C.-R. = 4-0,20-OT.
Nouveaux contrôles :
25-5-48 : 3/C = OT, G = 0, L. C.-R. = 1-0,20-OT.
8-10-48 : 3/C = OT, G = 0, L. C.-R. = 2-0,18-OT.
Benjoin = 0000000000000000.
21-1-49 : 47 kg. 900, 3/C = OT, Gaté = 0, *L. C.-R. 1-0,18-OT.*
Délai d'observation : 1 an 7 mois.

Obs. VI. — *Malades 4.696*, dépistage le *16-6-47* : 44 kg. 750, Gl = OT, GE = + T, 3/C = + T, L. C.-R. = 7-0,20-OT, Benjoin normal.
Traité par 3177 RP du 19-6 au 25-6-1947.
Contrôles après traitement :
7-7-47 : Gl = OT, GE : OT, 3/C = OT, G = 0, L. C.-R. = 11-0,40-OT.
15-8 47 : Gl et Sg = OT, G = 0, L. C.-R. = 15-0,22-OT.
22-9-47 : Gl et Sg = OT, G = 0, L. C.-R. = 2-0,25-OT.
5-1-48 : Gl et Sg = OT, G = 0, L. C.-R. *30-0,60-OT.*
Le malade est alors traité à la tryparsamide du 12-1 au 5-4-1948.
Contrôle de fin de traitement :
12-4-48 : 3/C = OT, Gaté = négatif, L. C.-R. = 5-0,24-OT.
Benjoin = 0000022220000000.
Contrôle ultérieur :
23-8-48 : 3/C = OT, G = 0, L. C.-R. = *2-0,30-OT.*

4-3-49 : 48 kg. 600, 3/C = OT, Gaté = O, *L. C.-R. = 1-0,35-OT.*
Benjoin : 000.001.211.000.000.0.
Délai d'observation : 1 an 8 mois 7 jours.

Obs. VII. — *Malade 4.816*, dépistage le 2-3-48 : 45 kg. 500, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, G = +, *L. C.-R. = 16-0,22-OT.*
Traité par 3177 du 3-3 au 9-3-1948.
Contrôles après traitement du 11-3 au 25-3-48 : GE : journalières = OT.
26-3-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,24-OT.
7-5-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0 22-OT.
17-9-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,20-OT.
31-12-48 : 52 kg. 600, 3/C = OT, Gaté = O, = *L. C.-R. 5-0,20-OT.*
Délai d'observation : 9 mois 21 jours.

C. — *Malades au stade de méningo-encéphalite.*

Obs. VIII. — *Malade 4.817*, dépistage le 4-3-48 : 45 kg. 500, Gl = OT, GE = + T, 3/C = + T, G = O, L. C.-R. = *400-0,60 — + T.*
Traité par une seule cure de 3177 RP du 5-3 au 11-3-48.
Contrôles après traitement du 12-3 au 7-4-48 : examens de sang répétés (GE et 3/C) = OT.
12-4-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 14-0,50-OT.
28-5 et 19-5-48 : 3/C = OT.
26-5-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 67-0,30-OT.
Il est alors institué entre les 3-6 et 28-7-48 un traitement par attaque à la Lomidine (5 injections intraveineuses 5 jours de rang (dose Mx = 100 mg. en 1 injection les 4e et 5e jours) suivi de tryparsamide (dose Mx de 2 g. pour un poids de 50 kg.) — ce traitement doit être arrêté à la 9e injection de tryparsamide par suite de l'apparition de troubles oculaires (brouillard). Le contrôle qui suit donne :
25-8-48 : 49 kg.800, 3/C = OT, Gaté = négatif, L. C.-R. = 11-0,35-OT.
Le malade est alors traité à l'hyposulfite de soude par voie intraveineuse et mis au repos pour 1 mois.
Délai d'observation : plus de cinq mois.

Obs. IX. — *Malade 4.698*, dépistage le 24-6-47 : 27 kg. 100, Gl = + T, GE = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *660-0,25 — + T.*
Benjoin colloïdal = 111210100000000.
Traité par deux cures de 3177 RP à 17 jours d'intervalle du 28-6 au 4-7-1947 puis du 21-7 au 27-7-1947.
Contrôles après traitement :
14-7-47 (10 jours après la fin de la 1re cure) Gl = et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *112-0,26 OT.*
Benjoin = 0122122222000000.
4-8-47 (9 jours après la fin de la 2e cure) Gl et Sg = OT.
G = O, L. C.-R. = *140-1 g. 10-OT.*
Benjoin = 0122022222200000.
12-9-47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *112-0,30-OT.*
Le malade reçoit deux cures de tryparsamide seule puis de moranyl suivi de tryparsamide et le contrôle du 3-9-48 est : 29 kg. 400, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,24-OT.
Délai d'observation : 15 mois.

Obs. X. — *Malade 4.699*, dépistage le 30-6-47 : 52 kg. 200, Gl = + T, GE = + T, 3/C = + T, L. C.-R. = *500-0,55* — + *T*.

Benjoin = 12222222200000.

Traité par deux cures de 3177 RP séparées par un intervalle de 12 jours du 3-7 au 9-7 puis du 21-7 au 27-7-47.

Contrôles après traitement :

14-7-47 (5 jours après la fin de la 1re cure) Gl = et Sg = OT, G = O, L. C.-R. — *154-0,40-OT*.

Benjoin = non modifié :

4-8-47 (9 jours après la fin de la 2e cure) Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *180-0,38-OT*.

Benjoin non modifié :

12-9-47 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = *464-0,45* — + *T*.

Différentes médications sont alors appliquées par tryparsamide seule ou en synergie avec moranyl mais sans résultat appréciable — le dernier contrôle du 21-6-48 (3/C = OT, Gaté négatif, L. C.-R = 34-0,50-OT) est suivi d'une période de repos au retour de laquelle le malade est encore repris à la tryparsamide mais ce traitement commencé le 13-8-48 doit se combiner avec l'hyposulfite de soude intraveineux en raison de troubles oculaires (brouillard).

D. — *Malades au stade de méningo-encéphalite chez lesquels le produit est employé comme stérilisateur périphérique avant le traitement à la Tryparsamide.*

Obs. XI. — *Malade 4.811*, dépistage le 17-2-48, 48 kg. 350, Gl = + T, GE = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = *100-0,40* — + *T*.

Traité par 3177 RP du 25-2 au 2-3-48 puis par tryparsamide du 3-3 au 19-5-1948.

Contrôles après traitement :

26-5-48 : 56 kg., Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 6-0,22-OT.

Le malade n'a pas été revu.

Obs. XII. — *Malade 4.814*, dépistage le 26-2-48 : 51 kg., Gl = + T, G. E. = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 8-0,30-OT.

Traité par 3177 RP du 28-2 au 5-3-48 puis par tryparsamide du 10-3 au 26-5-1948.

Contrôle après traitement :

2-6-48 : Gl et Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

Le malade mis au repos pour 3 mois n'a pas encore été revu.

Ces résultats montrent que le 3177 RP est un stérilisateur périphérique rapide et que la stérilisation ainsi obtenue chez les malades à la période lymphatico-sanguine peut se maintenir après une observation de 20 mois (Malade 4.696).

Dès que le malade a dépassé ce stade et qu'il existe chez lui des modifications même légères du L. C.-R., le produit dont l'action périphérique se vérifie encore, semble incapable d'arrêter l'évolution de l'affection (Malades 4.694 et 4.696) ; bien plus il peut,

dans l'immédiat, agir de façon défavorable bien que passagère sur le L. C.-R. de ces malades (Malades F. 4.693 et 4.696).

Chez les malades dont le névraxe est déjà fortement touché et ainsi que Weiman l'avait déjà constaté s'il y a une amélioration après une seule cure les résultats en sont insuffisants et il est nécessaire d'instituer un traitement à la tryparsamide.

Voulant nous rendre compte s'il était possible d'améliorer ces résultats nous avons soumis deux autres malades à une seconde cure séparée de la première par un intervalle de 17 jours (Malade 4.698) et 12 jours (Malade 4.699) nos résultats n'ont pas été plus favorables.

Si nous avons observé dans ces deux cas une diminution nette du nombre des éléments du L. C.-R. 10 jours et 5 jours après la fin de la première cure, l'albuminorachie par contre n'a pratiquement pas diminué et le Benjoin ne s'est pas trouvé modifié.

Après la deuxième cure, le nombre des cellules du L. C.-R. a augmenté chez les deux malades, le taux de l'albuminorachie n'a pas varié chez l'un (Malade 4.699) par rapport à celui noté à la fin de la première cure, mais a augmenté par contre dans des proportions considérables chez l'autre (Malade 4.698) où il passe de 0 g. 26 à 1 g. 10.

C'est là une constatation surprenante chez un malade qui présentait au dépistage une dissociation entre le taux d'albumine et le nombre des éléments cellulaires du L. C.-R.

Nous pensons qu'il faut attribuer ces modifications analogues à notre avis à celles constatées chez les deux autres malades auxquels nous avons fait allusion plus haut (Malades F. 4.693 et 4.696), à une action particulière du produit qui s'apparenterait à celle de l'atoxyl, qu'il nous a été donné d'observer dans le passé et liée au pouvoir toxique du produit.

Enfin, chez ces malades, le 3177 RP ne fait pas toujours disparaître les trypanosomes du L. C.-R. puisqu'on peut les retrouver moins de 2 mois après la première cure et environ 5 semaines après la fin de la deuxième cure (Malade 4.699).

Conclusion

Le 3177 RP employé par voie intraveineuse est un produit bien toléré par les malades atteints de trypanosomiase même quand ils se trouvent à un stade très avancé de l'affection.

Dans les conditions où nous l'avons employé, compte tenu du nombre relativement réduit de nos observations mais de délais

maintenant assez longs, nous estimons que son action périphérique est rapide et durable et qu'il peut être employé de ce fait, avec succès à la période lymphatico-sanguine de la maladie du sommeil.

A un stade plus avancé et dès que le L. C.-R. se trouve seulement légèrement modifié, son action est inconstante.

A la période méningo-encéphalitique, s'il détermine une diminution rapide du nombre des cellules du L. C.-R. et peut faire disparaître momentanément les trypanosomes à ce niveau, ses effets sont toujours insuffisants et peu durables.

Le 3177 RP administré par voie intraveineuse s'avère ainsi inefficace au stade nerveux de la maladie du sommeil.

Bien qu'il soit encore trop tôt pour juger des résultats du traitement par son emploi comme stérilisateur périphérique chez des sujets qu'il est nécessaire de traiter ensuite à la tryparsamide, il apparaît peu rationnel à l'heure actuelle d'associer deux arsenicaux dans le traitement de ces malades.

Institut Pasteur de Brazzaville
(Afrique Equatoriale Française).

Bibliographie

(1) E. Trinquier et A. Pellissier. — *Bull. de la Soc. Pathol. exotique*, t. XLI, 1948, nos 3-4, p. 161.

Discussion.

M. J. Schneider. — Les doses employées par les auteurs sont insuffisantes. Le même produit entre les mains de E. Friedheim (1) a donné des résultats très favorables dans la deuxième période de la maladie du sommeil, mais cet auteur administre une dose quotidienne de 1 mg. 5/kg. pendant 7 jours consécutifs, dans certains cas. Cette première cure est suivie d'une deuxième identique à la première, séparée de celle-ci par un intervalle de 1 mois.

(1) Le travail de E. Friedheim a été publié dans les *Annals of Trop. Med. and Parasitology*, 1948, **42**, nos 2 et 3, p. 357.

TRAITEMENT DE LA FILARIOSE A *W. BANCROFTI* EN INDOCHINE PAR UN NOUVEAU FILARICIDE : LA *l*-DIÉTHYL-CARBAMYL-4-MÉTHYLPIPÉRAZINE OU 3.799 R. P.

Par J. CANET et P. JAHAN (*)

(Résumé).

Cette note est consacrée au traitement de la filariose de Bancroft par un dérivé synthétique de création récente : la *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine ou 3.799 R. P. utilisé aux Etats-Unis pour la première fois en 1947 sous le nom d'Hétrazan.

La filariose humaine est fréquente en Indochine. Elle a surtout été étudiée jusqu'ici au Tonkin, où la filaire de Bancroft est connue depuis longtemps (Mathis et Leger, 1910) et où H. Galliard a montré, en 1937, la présence de *W. malayi*.

Les renseignements sont beaucoup moins précis pour l'Indochine méridionale : toutefois, nous pouvons affirmer que dans la région des grandes plantations d'hévéas du Nord de la Cochinchine (zone des terres rouges de Honquan et du bassin du Song-Bé), la filariose humaine est une affection que l'on rencontre très souvent, non seulement chez les ouvriers agricoles d'origine tonkinoise (15 à 20 o/o d'examens nocturnes positifs) mais aussi chez les Mois Stiengs, autochtones vivant dans la forêt qui entoure les plantations. Chez ces derniers, des recherches récentes (1948) qui seront publiées ultérieurement, nous ont montré jusqu'à 41 o/o de porteurs de microfilaires (examens nocturnes).

Cette région présente donc un grand intérêt pour l'étude de la filariose, en dépit de la rareté des manifestations cliniques de cette maladie, les individus parasités, aussi bien parmi la main-d'œuvre tonkinoise que parmi les Moïs, étant en effet presque toujours asymptomatiques.

De 1940 à 1945, nous avons traité, à l'hôpital de Quanloi, à l'aide de différents médicaments préconisés comme filaricides, notamment les antimoniaux, une trentaine d'ouvriers vietnamiens atteints de filariose à *W. bancrofti*, les résultats ont été les suivants :

1° *Novarsénobenzol et sulfarsénol* : 6 malades traités sans aucun succès, si ce n'est pour deux d'entre eux une légère dimi-

(*) Séance du 11 mai 1949.

nution passagère du nombre des microfilaires en fin de traitement.

2° *Quiniobleu et bleu de méthylène intraveineux* : 6 malades traités longuement, avec échec complet.

3° *Stibiothiomalate de lithium (Anthiomaline)* : Sur 10 malades traités, nous avons observé 6 échecs complets après dose totale de 15 cm³ et 4 fois une diminution sensible (50 à 65 o/o) du nombre des microfilaires, persistant encore 3 mois plus tard. Parmi ces derniers malades, deux seulement ont pu être suivis : les microfilaires ont fait leur réapparition dans le sang périphérique 5 mois après la fin de la cure.

4° *Tartrate d'antimoine et de sodium (émétique de sodium ou Stybial)* : 4 malades traités, sur lesquels 3 échecs complets. Le 4e sujet, atteint d'une légère chylocèle, a présenté assez rapidement une amélioration nette, avec diminution de 60 o/o des embryons dans le sang circulant, mais le malade a été perdu de vue.

5° *Nesbosan* : Produit japonais constitué par un dérivé organique de l'acide *p*-aminophényl-antimonique, contenant de l'antimoine sous forme pentavalente. Utilisé sous forme de 2 injections intraveineuses par semaine, jusqu'à concurrence de 2 g., il nous a donné, sur 4 malades : 2 échecs complets et 2 améliorations notables avec diminution de 70 o/o du nombre des embryons dans un cas et disparition complète dans l'autre, mais réapparition des microfilaires 3 mois plus tard.

Sans nier l'efficacité relative de certains de ces produits, notamment les antimoniaux, nous sommes obligés d'admettre qu'ils se sont montrés, dans l'ensemble, d'une activité inconstante, rarement totale, quelquefois nulle et, le plus souvent, seulement partielle (diminution mais non disparition des embryons) ou transitoire (réapparition des microfilaires quelques mois plus tard).

A ces résultats s'opposent au contraire ceux que nous venons d'obtenir avec la *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine. Essayé pour la première fois en Indochine en fin 1948 dans le traitement de la filariose humaine à *W. bancrofti*, ce nouveau filaricide synthétique ou 3.799 R. P., nous a donné d'emblée des succès d'un grand intérêt.

La *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine a été utilisée tout d'abord dans la filariose expérimentale par R. I. Hewitt et ses collaborateurs, puis chez l'homme par D. Santiago Stevenson, J. Olivier Gonzalez et R. I. Hewitt et par Galliard et Mille dans le traitement de la filariose à *W. bancrofti*. Enfin, J. Stefanopoulo et J. Schneider ont constaté son efficacité dans la filariose à *F. loa*.

Nous souscrivons entièrement à l'opinion de ces derniers auteurs

lorsqu'ils déclarent que c'est la première fois qu'ils observent, avec un filaricide, une telle proportion d'améliorations durables et avec une telle constance.

A l'aide de ce produit, nous avons traité, du 15-12-1948 au 2-3-1949, dix ouvriers agricoles tonkinois, âgés de 30 à 43 ans et pesant de 45 à 56 kg., tous atteints depuis plusieurs années de filariose à *W. bancrofti* : 9 d'entre eux ne présentaient aucun symptôme clinique de filariose, un seul étant hospitalisé pour une hydrocèle légèrement chyleuse.

Les schémas de traitement et la posologie furent les suivants, chaque comprimé étant dosé à 0 g. 10 de base active :

— Tous nos malades (obs. 1 à 10) ont reçu un premier traitement à raison de 3 ou 4 comprimés par jour (2 matin et soir) pendant 4 à 10 jours consécutifs (en général 4 comprimés, soit 0 g. 40, pendant 6 ou 10 jours).

— Puis 8 d'entre eux (obs. 1 à 3 et 6 à 10 inclus) reçurent de 10 jours à 1 mois après la fin du premier, un second traitement dit de consolidation, comportant 0 g. 30 ou 0 g. 40 par jour pendant 3 à 9 jours consécutifs.

— Enfin, 5 sur les 10 malades reçurent, de 6 à 52 jours après ce deuxième traitement, une troisième cure à raison de 0 g. 30 ou 0 g. 40 par jour pendant 4 à 8 jours. Chaque traitement comportait donc une dose de 3.799 R. P. allant, suivant les cas, de 1 g. 20 au minimum à 4 g. au maximum, la dose totale reçue pour l'ensemble des 2 ou 3 traitements étant comprise entre 3 g. au minimum et 8 g. 80 au maximum, ce qui donne environ de 6 à 17 cg. par kilogramme de poids pour des sujets pesant en moyenne 50 kg. Ces différents schémas thérapeutiques sont destinés à préciser les doses optima nécessaires pour obtenir et maintenir la guérison parasitologique.

Les résultats, remarquables par leur rapidité et leur constance, se résument comme suit :

a) Dans tous les cas, sans exception, les microfilaires ont totalement disparu du sang circulant (examens diurnes et nocturnes systématiques) dans la nuit du 2e au 3e jour de traitement ou le soir du 3e jour, c'est-à-dire après absorption d'une dose de 0 g. 80 à 1 g. 20 de filaricide, soit 1 cg. 6 à 2 cg. 4 par kilogramme de poids pour des sujets de 50 kg. environ.

b) Jusqu'ici, 3 mois après leur disparition, nous n'avons constaté la réapparition des embryons dans le sang circulant que chez les deux malades qui n'ont reçu qu'une seule série de 3.799 R. P., sans cure de consolidation, c'est-à-dire une dose totale de 4 g. relativement faible (obs. 4 et 5 : sang positif 2 mois après la fin de la cure initiale). Tous les autres malades sont suivis systémati-

quement depuis le dernier traitement, grâce à des examens de sang nocturnes périodiques. Seul le recul du temps pourra nous montrer si les résultats parasitologiques ainsi obtenus sont vraiment durables, voire définitifs, mais dès maintenant, les traitements de consolidation apparaissent comme indispensables.

c) L'étude de la formule leucocytaire avant et après chaque cure nous a donné, dans l'ensemble, des renseignements contradictoires, d'interprétation difficile : des recherches complémentaires sont nécessaires à ce sujet. On peut cependant dire dès maintenant que le premier traitement entraîne d'une façon constante des modifications assez marquées dans la formule sanguine et que si l'on observe parfois une diminution du nombre des éosinophiles, on observe encore plus souvent (55 à 60 o/o des cas) une poussée nette d'éosinophilie.

d) Un seul de nos malades (obs. 6) ayant présenté des manifestations cliniques de filariose, sous forme d'une hydrocèle légèrement chyleuse et contenant de nombreux embryons de *W. bancrofti*, nous ne pouvons en déduire l'influence du nouveau filaricide sur les accidents lymphatiques : dès le 3e jour du traitement initial, les microfilaires ont totalement disparu de l'épanchement en même temps que du sang circulant et l'hydrocèle chyleuse a pris l'aspect d'une hydrocèle simple, dont le volume demeure cependant identique 3 mois après la disparition des parasites.

Il y a donc lieu de rechercher, sur des sujets porteurs de symptômes classiques de filariose, si le 3.799 R. P. est susceptible de faire disparaître ces symptômes : de toute façon, il semble qu'il peut au moins, lorsque le malade est traité durant la période asymptomatique de la maladie, empêcher l'apparition des accidents lymphatiques.

e) Chez presque tous nos malades (9 sur 10) nous avons observé dès le début du traitement initial, c'est-à-dire après absorption de 0 g. 20 ou 0 g. 30 de 3.799 R. P., des troubles parfois assez intenses qui persistent durant les 48 premières heures et se traduisent essentiellement par : poussée fébrile (38°-39°) avec courbature généralisée, céphalée, nausées, à l'exclusion de tout œdème ou érythème.

Non seulement ces troubles disparaissent lorsqu'on poursuit le traitement, mais encore :

— ils ne surviennent que chez des porteurs de filaires et ne se produisent pas chez des sujets sains, non filariens, que l'on soumet à une dose quotidienne de 0 g. 80 ou même 1 g., dépassant donc le double de la dose considérée comme normale (0 g. 40),

— ils disparaissent d'une façon constante en même temps que les embryons du sang circulant. Nous sommes donc autorisés à

conclure, semble-t-il, que ces troubles ne sont pas liés à la toxicité du produit lui-même, mais bien à l'action de destruction massive qu'il exerce dans l'organisme humain sur les embryons de filaires et peut-être même, sur les filaires adultes, ce qui reste à prouver.

Tels qu'ils sont, ces premiers résultats, qui demandent à être confirmés par des recherches complémentaires, sont des plus encourageants : pour la première fois en effet, nous sommes en possession contre la filaire de Bancroft, d'un filaricide réellement efficace, d'une action remarquablement constante et probablement durable, à condition toutefois d'imposer au moins deux cures consécutives.

Ces qualités, auxquelles s'ajoutent la faible toxicité du produit et son absorption très facile par voie buccale, en font, à notre avis, un médicament de grande valeur et d'une incontestable supériorité sur les antimoniaux, lesquels, malgré leur efficacité non douteuse, étaient cependant inconstants et de plus, d'une application longue et parfois délicate par voie parentérale.

En dépit des symptômes réactionnels (d'ailleurs sans gravité et difficilement évitables si leur origine supposée est exacte), même si un ou plusieurs traitements de consolidation doivent être régulièrement envisagés et si le 3.799 R. P. n'agit pas ou peu sur les manifestations lymphatiques de la filariose, il n'en reste pas moins que ce produit apparaît comme ayant un grand avenir dans le traitement de cette maladie, en particulier sous son aspect social : on peut envisager dès maintenant, grâce à la *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine, le traitement collectif, d'abord curatif, puis préventif, de la filariose dans certaines régions où elle sévit avec intensité comme c'est le cas dans plusieurs parties de l'Indochine.

(Travail du Service Médical des Terres-Rouges. Cochinchine).

Références bibliographiques

Brown. — The treatment of filariasis *(Wuchereria Bancrofti)* with Anthiomaline. *J. A. M. A.*, Aug. 1944, **125**, pp. 952-958.

Culbertson (J. T.), Rose (H. M.) et Olivier Gonzalez. — Chemotherapy of human filariasis by the administration of Neostibosan. 2 art. *An. J. of Trop. Med.*, 1945.

Santiago Stevenson (D.), Olivier-Gonzalez (J.) et Hewitt (R. I.). — Treatment of filariasis Bancrofti with *l*-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine. Hydrochloride « Hetrazan ». *Journ. Amer. Med, Assoc.*, **135**, pp. 708-712.

Stefanopoulo (G. J.) et Schneider (J.). — Essais de traitement de la filariose à *F. Loa* par la *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine. *Soc. de Biologie*, 10 juillet 1948, **142**, p. 930.

STEFANOPOULO (G. J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1941, 34, p. 242 et 1947, 40, p. 347.
STEFANOPOULO (G. J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1942, 35, p. 157.
MONTEL (L. R.). — *Mémento thérapeutique du Praticien colonial*, Masson, Paris, 1945.
MONTEL (L. R.). — Traitement des filarioses, de la lymphangite éléphantiasigène à rechutes et de l'éléphantiasis. *Rev. Col. Méd. Chir.*, 15 déc. 1948, n° 161, p. 234.
The Specific treatment of filariasis in *Journal of Tropical Medecine and Hygiene*, janvier 1949, vol. 52, n° 1, p. 1.
FREMONT (O.). — Traitement de la filariose humaine par un nouveau dérivé de la pipérazine, la *l*-diéthyl-carbamyl-4-méthylpipérazine. *Thèse Paris*, janvier 1949.
GALLIARD (H.) et MILLE (R.). — Un nouveau médicament antifilarien expérimenté à Tahiti. *Bull. Acad. Méd.*, 1949, 3-4, p. 83.

Discussion.

L.-R. MONTEL. — Je relève dans le très intéressant travail de MM. CANET et JAHAN un fait qui mérite d'être signalé. Il s'agit du pourcentage important de Moïs contaminés de filariose. A ma connaissance ce point n'avait pas encore été mis en lumière. Ces populations primitives de la chaîne Annamitique qui sont des « apparentés » aux Indonésiens vivent très isolées des autres populations indochinoises. Le fait de leur contamination par la filariose semble donc indiquer qu'elles prennent le germe dans leur milieu ; il serait intéressant de rechercher sa provenance.

M. STEFANOPOULO pourrait peut-être nous dire dans quelle mesure la triple centrifugation employée dans la trypanosomiase permet de déceler les microfilaires dans le sang quand celles-ci sont absentes à l'examen direct. Ce procédé m'a donné des résultats positifs intéressants dans les cas où les étalements sanguins étaient négatifs. Dans quelle mesure peut-on se baser sur la présence ou l'absence des microfilaires dans la circulation pour confirmer le diagnostic de filariose ou la guérison de celle-ci?

G. STEFANOPOULO. — Pour répondre à M. MONTEL, je dirai qu'il arrive parfois de trouver des microfilaires dans le sang (hémolysé ou non) des malades atteints de filariose, *loa* ou *bancrofti*, après centrifugation, alors que l'examen extemporané, entre lame et lamelle, ou en gouttes épaisses, s'était montré négatif. Un autre procédé d'enrichissement, si l'on peut dire, qui peut donner aussi de bons résultats, consiste à laisser reposer le sang citraté ou hépariné, après le prélèvement, dans le tube à essai, jusqu'au lendemain, et chercher les microfilaires dans la couche de globules

blancs qui se forme au niveau de la séparation du liquide clair surnageant et de la couche de globules rouges.

Je dois ajouter que, pratiquement, la symptomatologie, la numération globulaire et la formule leucocytaire suffisent pour poser un diagnostic de filariose chez nos nombreux coloniaux rentrant de certaines régions de l'Afrique Equatoriale Française ou au Cameroun, infestés de *loa*. La notion de la provenance des malades est d'ailleurs d'un grand secours pour le diagnostic et beaucoup d'erreurs seraient évitées si l'on y pensait plus souvent. Des cas de filarioses à *loa*, par exemple, ont été pris pour de l'eczéma chronique ou même de la gale, pour des rhumatismes articulaires aigus, œdèmes de Quincque, panaris, phlegmons, maladies du système nerveux, « éosinophilie tropicale », etc...

Dans les cas douteux, qu'il s'agisse de suspicion de *loa* ou d'une autre filariose, je procède à l'intradermo-réaction et à la réaction de fixation du complément, au moyen d'antigènes, préparés à partir de *D. immitis* du chien (v. ce *Bull.*, 1940, **33**, 149-153 et *Gaz. des Hôpitaux*, 1948, **121**, 605-608) ou, depuis quelque temps, à partir de *Litomosoides carinii*, agent de la filariose de *Sigmodon hispidus* (rat du coton) que depuis quelque temps j'étudie dans mon laboratoire avec Max Ovazza.

Je rappelle que l'on ne trouve de microfilaires dans le sang de nos coloniaux d'Afrique, atteints de *loa*, que dans une proportion de 20 à 30 o/o de cas (v. *Gaz. Méd. de France*, 1938, **45**, 319-331). D'ailleurs n'oublions pas que les embryons peuvent disparaître de la circulation sans aucun traitement, pendant un temps plus ou moins long. Pour juger de l'action d'un produit, on se basera, le plus souvent, sur l'observation clinique, et au point de vue hématologique, sur le nombre de globules blancs et l'éosinophilie. La négativation de la réaction de fixation du complément quelque temps après guérison est très probable. Ce point est à l'étude.

Je me permets d'ajouter encore un mot. On a parlé tout à l'heure de l'action « anti-toxique » des antihistaminiques dans les filarioses. Je les emploie volontiers, surtout au cours du traitement à l'hétrazan. Je pense qu'on a plutôt voulu dire « action anti-allergique », à moins que l'on entende par toxine, l'histamine que l'on présume se libérer au cours des phénomènes allergiques ou anaphylactiques auxquels on peut rattacher presque toute la symptomatologie des filarioses et même en grande partie, les lésions histopathologiques caractéristiques. Il existe sans doute une « toxine » filarienne qui est à l'origine de certains symptômes cliniques, mais l'action des antihistaminiques sur cette toxine et sur les lésions qu'elle peut procurer, peu étudiées d'ailleurs, reste à démontrer.

SUR 110 TUMEURS DU SEIN EXAMINÉES A L'INSTITUT PASTEUR DE TANANARIVE

Par P. RADAODY-RALAROSY (*)

En France, les tumeurs malignes du sein constituent 12 à 18 o/o de l'ensemble des tumeurs observées : elles viennent en troisième ligne, après celles de l'utérus et de l'estomac. D'après Smith et Elms (1934), leur proportion est de 5,8 o/o en Nigéria. En Indochine, Le Roy des Barres a trouvé le chiffre de 2 o/o en 1924, J. Bablet celui, beaucoup plus élevé, de 9,6 o/o en 1934, et B. Joyeux celui de 6,82 en 1938. Ainsi, l'importance des tumeurs du sein apparaît très variable d'un pays à l'autre : aux Indes, elle est de 3 o/o ; et au Japon de 1,8, « chiffre tout à fait remarquable », note J.-M. Montpellier (1947).

A Madagascar, Fontoynont, à propos d'un énorme cancer encéphaloïde du sein, a dit en 1916 : « Il est relativement rare de rencontrer ici des tumeurs malignes du sein. Je n'en opère dans mon service très actif de chirurgie qu'une ou deux par an au plus, et souvent pas du tout. De plus, la variété encéphaloïde est une rareté puisque je n'en ai jamais vu à Tananarive que deux cas : un chez un homme il y a bien longtemps, et celui-ci ». G. Mousтardier, en 1937, a publié deux cas de cancer du sein chez l'homme. Et, avec F. Ravalitera, j'en ai publié un troisième en 1940.

Sur 2.203 examens anatomo-pathologiques demandés, l'Institut Pasteur de Tananarive, de janvier 1931 à décembre 1948, a fait le diagnostic histologique de *1.083 tumeurs*, dont 497 bénignes et 586 malignes, prélevées sur 330 Européens, 493 Hova, 231 Malgaches appartenant aux autres races de l'Ile et 29 étrangers non Européens (Asiatiques et Africains).

Après les tumeurs des organes génito-urinaires, sur la fréquence desquelles (35 o/o) nous avons déjà eu l'occasion d'attirer l'attention, en 1939 et en 1941, et tout récemment dans un travail en cours de publication (« Sur 952 tumeurs examinées à l'Institut Pasteur de Tananarive de 1938 à 1948 » ; in *Archives de l'Institut Pasteur de Tananarive*, année 1948), les tumeurs du sein forment le groupe le plus nombreux.

Nous en avons examiné 110, — dont 5 n'intéressaient que les deux étages superficiels de la peau et du tissu conjonctif sous-cutané (un *épithélioma malpighien mixte* de la peau du sein

(*) Séance du 6 juillet 1949.

droit chez une femme vakinankaratra de 60 ans ; — un *kyste épidermoïde simple* du sein gauche chez une femme européenne (Française) ; — un *fibrosarcome fusocellulaire* du sein gauche chez une femme hova de 18 ans ; — un énorme *fibrosarcome fusocellulaire* de 5 kg. chez une femme betsimisaraka de 43 ans ; — et un *adénosarcome* (fibrosarcome avec adénome) du quadrant supéro-interne du sein gauche, chez une Européenne (Française) de 45 ans.

Les 105 autres intéressaient la glande mammaire proprement dite, et se répartissaient comme suit :

	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes	Total
Européens.	32	18	50
Hova	10	28	38
Autres Malgaches . .	2	14	16
Autres races	0	1 (Hindoue)	1
	44	61	105

Tout d'abord, ces chiffres montrent que la fréquence des tumeurs du sein, par rapport à l'ensemble des autres tumeurs, varie d'une race à l'autre :

Chez l'Européen.	32 + 18 sur 330 tumeurs	=	15,15 o/o
Chez le Hova.	10 + 28 » 493 »	=	7,71 »
Chez les autres Malgaches. .	2 + 14 » 321 »	=	6,92 »
Chez les autres races	0 + 1 » 29 »	=	3,45 »

Il n'en est pas moins intéressant de considérer une autre donnée, la proportion des tumeurs bénignes : 44 sur les 105 tumeurs de la glande mammaire (soit 42 o/o), ce qui est parallèle à la proportion constatée chez l'ensemble des tumeurs de toutes catégories (497 sur 1.083, soit 46 o/o). Mais la répartition des tumeurs bénignes du sein est telle que la proportion en varie encore considérablement d'une race à l'autre :

Chez l'Européen	32 sur 50	=	64 o/o
Chez le Hova	10 » 38	=	26,32 »
Chez les autres Malgaches . .	2 » 16	=	12,5 »

Ce qui montre que la fréquence relative des tumeurs du sein chez l'Européen est uniquement due, en réalité, à la grande proportion des *tumeurs bénignes.*

Il n'est, pour s'en convaincre, que de comparer la fréquence des tumeurs malignes du sein :

Chez l'Européen	18 sur 330	=	5,45 o/o
Chez le Hova	28 » 493	=	5,68 »
Chez les autres Malgaches . .	14 » 231	=	6,06 »

(Les différences sont assez faibles, exprimées par des décimales ; de « plus grands nombres » ne pourraient que les réduire ; rappelons que Smith et Elms, en Nigéria, ont trouvé à peu près le même chiffre : 5,8 o/o ; celui de B. Joyeux, en Indochine, est un peu plus élevé : 6,8).

En 1940, lors d'une séance de la Société des Sciences Médicales de Madagascar, nous avons eu l'occasion d'attirer l'attention sur l'intérêt des tumeurs du sein *chez l'homme*. Sur les 105 cas de la présente note, nous en avons dénombré 10, ce qui représente 0,92 o/o de l'ensemble des 1.083 tumeurs.

Ce dernier chiffre est à retenir, car il montre que l'appréciation à laquelle nous sommes parvenu est assez comparable à celle de Von Torök et Wittel Schöffer et de R. Williams (0,8 o/o).

Ces tumeurs du sein que nous avons distinguées chez l'homme se répartissent comme suit :

	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes	Total
Européens	3	1	4
Hova	1	1	2
Autres Malgaches (Sakalava, Tanala, Betsileo, Betsimisaraka)	1	3	4
	5	5	10

Ainsi, les tumeurs bénignes du sein sont plus fréquentes également chez l'homme européen que chez le Malgache de même sexe.

La variation de la fréquence des tumeurs du sein suivant la race nous amène à les étudier séparément chez l'Européen, le Hova et les Malgaches appartenant aux autres races de l'Ile.

Les tumeurs du sein chez l'Européen.

Nous en avons dénombré 50, se répartissant comme suit :

a) *32 tumeurs bénignes* (dont 3 chez l'homme) :

1 mamelle surnuméraire, chez une fille de 6 ans ;

1 adénome sébacé, chez un ecclésiastique de 70 ans ;

4 mastites chroniques sclérokystiques (âge moyen : 42 ans 1/2) ;

14 fibroadénomes péricanaliculaires (âge moyen : 32 ans ; un cas chez une religieuse) ;

7 cystoadénome (âge moyen : 38 ans ; un cas chez une religieuse ; un cas chez une femme anglaise célibataire de 40 ans, qui dans la suite fit une récidive) ;

5 adénomes glandulaires (hypermastie ; 3 femmes dont une religieuse, âge inconnu ; deux cas chez l'homme : un Français de 50 ans et un Allemand de 22 ans qui présentait un syndrome de gynécomastie douloureuse).

b) *18 tumeurs malignes* (dont 1 chez l'homme) :

8 épithéliomas « glandulaires », avec formations acineuses, dendritiques ou « en rosette » ; 1 homme (Français) de 52 ans ; 7 femmes dont une religieuse catholique française, une missionnaire protestante, norvégienne non mariée et une jeune mauricienne célibataire ;

2 épithéliomas alvéolaires, dont un chez une Française de 42 ans ;

8 épithéliomas atypiques infiltrés (âge moyen : 45 ans).

Les tumeurs du sein chez le Hova.

38 cas se répartissent comme suit :

a) *10 tumeurs bénignes* (dont une chez l'homme) :

3 mastites chroniques sclérokystiques : 1 homme de 46 ans ; 1 femme de 36 ans (avec notamment formations idrosadénoïdes) ; 1 femme de 50 ans dans les antécédents locaux de laquelle on signale un abcès ;

3 fibroadénomes péricanaliculaires : une religieuse et deux jeunes personnes de 15 et de 18 ans ;

3 cystoadénomes dendritiques (âge moyen 31 ans) ;

1 adénome glandulaire (hypermastie simple) chez une jeune personne de 17 ans.

b) *28 tumeurs malignes* (dont 1 cas chez l'homme) :

7 épithéliomas glandulaires, avec formations acineuses ou dendritiques (âge moyen : 56 ans 1/2, récidive chez une femme de 57 ans) ;

11 épithéliomas alvéolaires (âge moyen : 55 ans 1/2) (« mastite carcinomateuse » chez une jeune femme de 20 ans ; 7 femmes âgées de 52 ans à 80 ans) ;

10 épithéliomas atypiques infiltrés, tous à gauche, sauf un cas chez un homme de 42 ans (datant de 2 ans, et ulcéré depuis 1 an) ; 9 femmes dont l'âge moyen était de 47 ans ; atteinte de l'autre sein 1 mois après l'opération chez une femme de 33 ans ; début datant de 2 ans 1/2 chez une femme de 33 ans et datant de 3 ans chez une autre de 48 ans.

Les tumeurs du sein chez les autres Malgaches.

16 cas (6 Sakalava, 5 Betsileo, 3 Betsimisaraka, 1 Tanala et 1 Bara) se répartissant comme suit :

a) *2 tumeurs bénignes* (2 Sakalava, dont 1 homme) :

1 adénome glandulaire chez une femme ; et 1 fibroadénome péricanaliculaire associé à 1 dysembriome chez un homme de 45 ans ;

b) 14 tumeurs malignes (dont 3 chez l'homme) :

5 épithéliomas glandulaires (2 cas chez l'homme : un Tanala de 45 ans et un Betsileo de 55 ans ; 3 femmes : une Betsimisaraka de 40 ans (début : 18 mois) et deux Betsileo de 40 et de 60 ans) ;

4 épithéliomas alvéolaires (1 cas chez l'homme : un Betsimisaraka de 60 ans ; 3 femmes : une Betsimisaraka de 46 ans et deux Sakalava, dont une de 52 ans) ;

5 épithéliomas atypiques infiltrés (chez 2 Betsileo, 2 Sakalava et 1 Bara ; âge moyen : 56 ans ; début remontant à 4 ans chez une femme Sakalava de 60 ans).

Tumeur du sein chez une Hindoue.

Il s'agissait d'une femme de 40 ans qui présentait un épithélioma atypique infiltré du sein gauche, associé à un adénome papillaire idrosadénoïde du sein droit.

Les formes histologiques les plus fréquentes

Elles paraissent varier suivant la race.

Chez l'Européen, les tumeurs bénignes comprennent 44 o/o de fibroadénomes péricanaliculaires et 22 o/o de cystoadénomes ; tandis que 55 o/o des tumeurs malignes sont constituées par des épithéliomas atypiques infiltrés.

Chez le Hova, les tumeurs bénignes comprennent 30 o/o de fibroadénomes, 30 o/o de cystoadénomes et 30 o/o de mastites chroniques ; tandis que les tumeurs malignes comprennent 39 o/o d'épithéliomas alvéolaires et 36 o/o d'épithéliomas atypiques infiltrés.

Bien que le nombre des cas soit trop peu élevé pour conclure *chez les autres races*, il est intéressant de noter que 64 o/o des tumeurs malignes sont chez eux constituées par des épithéliomas alvéolaires ou des épithéliomas atypiques infiltrés.

Par ailleurs, l'importance de ces formes histologiques nous paraît relative, malgré l'intérêt pronostique que de plus en plus on tend à leur attribuer (G. Gricouroff, 1949). En effet, non seulement au niveau des différents fragments prélevés en différents points d'une même tumeur, mais même sur la coupe d'un même fragment, nous avons vu souvent toutes les *transitions* de la mastite chronique au cystoadénome et même quelquefois au fibroadénome (qui généralement ne semble pas se développer sur une inflammation chronique), ou allant de l'adénome à l'épithélioma et de l'épithélioma glandulaire typique à l'épithélioma atypique infiltré, en passant par l'épithélioma alvéolaire. De là vient l'explication de certaines *récidives :* épithélioma faisant son apparition 2 ou 3 ans après « l'exérèse large » d'un « adénome »...

En réalité, nous n'avons diagnostiqué histologiquement que *quatre récidives*, apparues 2 ou 3 ans après la première opération : chez une Anglaise de 38 ans (opérée d'un « cystoadénome »), chez deux autres femmes européennes de 60 ans (épithélioma glandulaire), et chez une femme hova de 57 ans (épithélioma glandulaire).

Quelques données cliniques

Les renseignements cliniques qui nous parviennent sont généralement très insuffisants.

En ce qui concerne les *formes cliniques*, rappelons le cas de la femme hova de 33 ans chez laquelle l'autre sein fut atteint d'épithélioma atypique infiltré 1 mois après l'opération du premier ; le cas de la femme hindoue qui avait un épithélioma atypique infiltré à gauche et un adénome papillaire idrosadénoïde à

droite ; enfin le cas de mastite carcinomateuse chez la jeune femme hova de 20 ans (épithélioma alvéolaire).

Le *début* est variable : généralement récent chez l'Européenne, il remonte chez la Malgache à 18 mois, 2 ans, 2 ans 1/2, 3 ans et même 4 ans. L'Européenne se fait opérer dès l'apparition des premiers symptômes inquiétants ; tandis que la Malgache, par ignorance, négligence ou pusillanimité, ne se décide à consulter le médecin qu'au dernier moment, souvent à l'apparition de l'ulcération ou de l'hémorragie. Quand on pense que l'exérèse n'a intéressé qu'une tumeur bénigne dans 64 o/o des cas chez l'Européen, et que cette proportion des tumeurs bénignes s'abaisse à 26,32 o/o chez le Hova et seulement à 12,5 o/o chez les Malgaches appartenant aux races *côtières*, il est permis de se demander si la proportion relativement élevée des tumeurs malignes chez les Malgaches ne provient pas justement de ce trop long laps de temps entre l'apparition des premiers symptômes et la décision thérapeutique... Il n'y a pas là, nous semble-t-il, qu'une relation de coïncidence. Et ce que nous avons dit des formes de transition vient à l'appui de cette hypothèse.

« Quid » de quelques facteurs étiologiques ?

Le seul antécédent local qui nous ait été signalé, — les renseignements cliniques qui nous parviennent étant, avons-nous dit, généralement incomplets, — est celui de cette femme hova de 50 ans présentant une mastite chronique sclérokystique, et qui avait eu un abcès du sein.

La *nature dysembryoplasique* de la tumeur n'a été constatée que trois fois : — dans un cas de kyste épidermoïde du sein gauche chez une femme européenne (Française), — dans un cas de mamelle surnuméraire chez une fille européenne (Française) de 6 ans, — et dans un cas de fibroadénome péricanaliculaire chez un homme sakalava de 45 ans.

Il nous paraît intéressant de signaler la fréquence relative des tumeurs du sein chez les *religieux*. Chez les Européens, sur 32 adénomes un a été prélevé sur un ecclésiastique, trois sur des religieuses ; et sur 18 épithéliomas, un a été prélevé sur une religieuse française et un chez une missionnaire protestante norvégienne, non mariée, âgée de 60 ans (récidive). Chez les Hova, sur 10 tumeurs bénignes, une a été prélevée sur une religieuse. Comme le léiomyome utérin et certaines tumeurs de la prostate, la tumeur du sein est-elle aussi la rançon du célibat et de la nonmaternité ? Les tumeurs bénignes du sein paraissant se développer

généralement pendant l'âge de la grande activité des glandes génitales, les épithéliomas vers l'âge de la ménopause, il est permis de supposer que certains *facteurs hormonaux* doivent jouer un rôle dans leur genèse. Ce qui ne manquerait pas d'élargir le sens de la théorie inflammatoire des tumeurs du sein.

L'âge

Dans un travail antérieur sur « l'âge du cancer chez le Malgache » (1941), confirmé par une publication toute récente (1949), nous avons dit que cet âge paraissait « plus élevé chez l'Européen que chez le Hova et plus élevé chez le Hova que chez les autres Malgaches ». La présente étude aboutit à des constatations différentes, sollicitant une interprétation assez nuancée. Le tableau suivant montre comment les 63 cas où l'âge nous était connu chez la femme se répartissent selon la race et la nature bénigne ou maligne de la tumeur.

Tableau

Fréquence des tumeurs du sein, chez la femme, suivant l'âge et la race.

Age	Tumeurs bénignes			Tumeurs malignes		
	Européennes	Hova	Autres Malgaches	Européennes	Hova	Autres Malgaches
Au-dessous de 20 ans .	1	4	—	—	1	—
De 21 à 30 ans . . .	1	1	—	1	—	—
De 31 à 40 ans . . .	7	1	—	2	4	2
De 41 à 50 ans . . .	4	1	—	3	4	3
De 51 à 60 ans . . .	—	1	—	4	6	3
De 61 à 70 ans . . .	—	—	—	—	5	1
Au-dessus de 71 ans. .	—	—	—	—	3	—
Moyenne	37 ans	29 ans	—	48 ans 1/2	53 ans 1/2	51 ans 1/2

D'après ce tableau, l'âge des tumeurs bénignes est plus élevé chez l'Européenne que chez la femme hova ; tandis que celui des tumeurs malignes est moins élevé chez l'Européenne que chez les femmes malgaches. En réalité, il ne s'agit là que de l'âge où les malades se font opérer ; aussi importe-t-il de tenir compte ici des considérations que nous avons émises à propos du début de l'affection. *Chez l'homme*, l'âge est à peu près le même pour l'Européen que pour le Malgache (45 à 47 ans pour les tumeurs bénignes, 52-53 ans pour les tumeurs malignes).

Conclusions

Rarement observées il y a 50 ans, les tumeurs du sein, — maintenant qu'on en opère dans les principaux centres médicaux de l'Ile, — forment à Madagascar un groupe dont la fréquence (8,40 o/o), uniquement dépassée par celle des tumeurs des organes génito-urinaires (35 o/o), vient avant celle des tumeurs du tube digestif (8 o/o).

Elles constituent : 15,15 o/o des tumeurs observées chez l'Européen, 7,71 o/o de celles observées chez le Hova et 6,92 o/o de celles observées chez les Malgaches des races côtières. Ces chiffres intéressent à la fois les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes qu'on a volontairement rangées dans le même groupe ; parce que : cliniquement une certaine prudence commande de ne faire *a priori* aucune distinction entre elles, histologiquement toutes les formes de transition existent entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes.

Sur les 105 tumeurs de la glande mammaire proprement dite que nous avons observées, 44 étaient bénignes, — soit 42 o/o, — ce qui est parallèle à la proportion constatée chez l'ensemble des tumeurs de toutes catégories (497 sur 1.083, soit 46 o/o). Mais il importe de souligner que cette *proportion des tumeurs bénignes du sein varie d'une race à l'autre :* 64 o/o chez l'Européen, 26,32 o/o chez le Hova, 12,5 o/o chez les Malgaches des races côtières. En somme, les tumeurs bénignes sont beaucoup plus fréquentes que les tumeurs malignes chez les Européennes qui se font opérer tôt, tandis que les tumeurs malignes constituent la grande majorité chez les Malgaches qui se font opérer tard.

Ceci pourrait expliquer pourquoi *l'âge* des tumeurs malignes du sein paraît plus élevé chez les Malgaches (52-53 ans) que chez l'Européenne (48 ans et demi), alors que l'âge des tumeurs bénignes est plus élevé chez l'Européenne (37 ans) que chez la femme malgache (29 ans). Et peut-être aussi pourquoi les *formes alvéolaires et atypiques infiltrées* représentent 55 o/o des épithéliomas chez l'Européenne et 65 à 75 o/o chez les femmes malgaches, ce qui assombrit davantage le pronostic chez ces dernières. Quoi qu'il en soit, l'âge des tumeurs bénignes est généralement celui du maximum de l'activité génitale, et l'âge des tumeurs malignes généralement celui de la ménopause, aussi bien chez l'Européenne que chez les Malgaches. La fréquence relative des tumeurs du sein chez les religieuses et les femmes non mariées nous amène à nous demander si ces tumeurs ne sont pas, elles aussi, « la rançon de la non-maternité »... Il serait intéressant de rechercher les

rapports entre les tumeurs du sein et la fréquence des grossesses. En tout cas, les sécrétions endocrines doivent jouer un rôle parmi les facteurs étiologiques des tumeurs du sein, au moins chez la femme.

Chez l'homme, il n'en a été observé que 10 cas sur 105, soit 0,92 o/o, pourcentage voisin, à la première décimale près, de celui constaté en Europe (0,8 o/o). Les tumeurs bénignes étaient plus nombreuses que les malignes chez l'Européen, aussi nombreuses que les malignes chez le Hova, et moins nombreuses chez les autres Malgaches. L'âge était à peu près le même chez l'Européen que chez les Malgaches : 45 à 47 ans pour les tumeurs bénignes, 52 ou 53 ans pour les tumeurs malignes.

(*Institut Pasteur de Tananarive*).

Bibliographie

Bablet (J.). — Le cancer et la lutte anticancéreuse en Indochine (in : *Les grandes endémies tropicales* (sixième année, p. 1 et suiv.) ; un vol. de 128 p. in-8° raisin ; Vigot, édit., Paris, 1934.

Bablet (J.). — Le cancer en Indochine et dans quelques colonies françaises d'Afrique. *Bull. de l'Office intern. d'hyg. publ.*, 1939, XXXI, pp. 1427-1432.

Fontoynont (M.). — Enorme cancer encéphaloïde du sein. *Bull. de la Soc. des Sc. médic. de Madagascar*, 1916, XI (12 oct. 1916), pp. 43-44.

Gricouroff (G.), Fautrel (M.), Faverge (J. M.) et Arzur (Mlle J.). — Précisions statistiques sur le rôle de l'histologie dans le pronostic post-opératoire du cancer du sein. *Presse Médicale*, 1949, n° 8 (2 février 1949), pp. 118-120.

Joyeux (B.). — Etude statistique du cancer en Indochine. *Far castern Ass. of Trop. Medi.* (C. R. du 10e Congrès de Méd. Trop. à Hanoï, déc. 1938), 1938.

Le Roy des Barres (A.). — Le cancer au Tonkin. *Rev. de méd. et d'hyg. trop.*, 1924, XVI, p. 5.

Le Roy des Barres (A.). — Etat de l'étude et du traitement du cancer au Tonkin. Le centre anticancéreux de Hanoï. *Bull. Acad. méd.*, 1933, CIX (24 janv. 1933), pp. 99-101.

Montpellier (J. M.) et Montpellier (Mlle J.). — *Le cancer en France d'Outre-Mer*, 1947, un vol. grand in-16 de 392 p., bibliogr. (cf. pp. 296-303). Librairie Ferraris, Alger.

Moustardier (G.). — A propos de deux cas de cancer du sein chez l'homme, observés chez des indigènes à Madagascar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1937, XXX, pp. 884-889.

a) Radaody-Ralarosy (P.). — L'âge du cancer chez le Malgache. *Bull. (S. M. C.) médic. malgache*, 1941, XVII, pp. 70-73.

b) Radaody-Ralarosy (P.). — Sur un cas d'épithélioma du sein chez un Malgache. *Bull. (S. M. C.) médic. malgache*, Tananarive, 1941, XVII, pp. 93-96.

RADAODY-RALAROSY (P.). — Sur 952 tumeurs examinées à l'Institut Pasteur de Tananarive de 1938 à 1948. *Arch. de l'Institut Pasteur de Tananarive* (sous presse). Imprimerie Officielle, Tananarive, 1949.

SMITH et ELMS. — 500 cas de tumeurs malignes chez les indigènes de Nigeria. *Ann. de méd. et de pharm. coloniales*, 1935, XXXIII, pp. 478-484.

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 3 MAI 1949

M. POISSON. — *Historique de la Société des Sciences Médicales de Madagascar.*

M. NEEL. — *Bilan d'une deuxième année de recherche sur les Salmonelloses.*

Un rapport d'ensemble groupera les résultats obtenus sur plusieurs années de recherches.

M. RADAODY RALAROSY. — *Sur 110 tumeurs du sein examinées à l'Institut Pasteur.*

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1949, 4e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 904, MASSON ET Cie, EDITEURS, PARIS. BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL N° 2042. — 10-1949.